

**GLUKOSETOLERANZ UND INSULINFREISETZUNG
BEI PATIENTEN MIT HÄMOCHROMATOSE**

ROBERT BARNERT

1988

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546219_0032

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Glukosetoleranz und Insulinfreisetzung
bei Patienten mit Hämochromatose

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Robert Barnert

aus
Augsburg

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. med. H. Dörfler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1988

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	
A. Definition der idiopathischen Hämochromatose (IHC)	1
B. Fragestellung	1
II. LITERATURÜBERBLICK	
A. Das Krankheitsbild der idiopathischen Hämochromatose	
1. Historischer Überblick	2
2. Genetische Aspekte	3
3. Pathophysiologie der Eisenüberladung bei IHC	3
4. Pathologische Anatomie	4
5. Klinische Symptomatik	5
6. Diagnostik	7
B. Idiopathische Hämochromatose und Diabetes mellitus	
1. Pathogenetische Vorstellungen	8
2. Untersuchungen zur Insulinsekretion	11
2.1 Normale Insulinsekretion	12
2.2 Insulinsekretion bei Pankreaserkrankungen	15
2.3 Insulinsekretion bei primärem Diabetes mellitus	15
2.4 Insulinsekretion bei Patienten mit Leberschaden	17
2.5 Insulinsekretion bei Patienten mit IHC	18
III. PATIENTEN UND METHODIK	
A. Patienten	21
B. Gewinnung der arteriellen Blutproben	21
C. Auswertung der arteriellen Blutproben	
1. Glukosebestimmung	23
2. Bestimmung des Glukoseassimilationskoeffizienten k	23
3. Insulinbestimmung	24
4. Berechnung der Insulinfreisetzung in der frühen Phase	25
IV. ERGEBNISSE	26
A. Verlauf der arteriellen Glukosekonzentrationen	27
B. Verlauf der arteriellen Insulinkonzentrationen	27
V. DISKUSSION	29
VI. TABELLARISCHE UND GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER MEßWERTE	34

VII. ANHANG	48
A. Arterielle Insulinkonzentrationen bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis	48
B. Arterielle Insulinkonzentrationen bei einem Patienten mit chronischem Alkoholabusus	49
C. Tabellarische und graphische Darstellung der Meßwerte	52
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	56
IX. LITERATURVERZEICHNIS	58

I. EINLEITUNG

A. Definition der idiopathischen Hämochromatose

Unter dem Begriff "Hämochromatose" werden Krankheitsbilder zusammengefaßt, denen eine fortschreitende Zunahme des Körpereisenbestandes mit Ablagerung von Eisen in den Parenchymzellen verschiedener Organe, wie z.B. Leber, Pankreas, Herz, u.a., gemeinsam ist. Folge hiervon können Zell- und Gewebsschädigung mit daraus resultierender Organinsuffizienz sein. Nicht unter diese Definition fallen Zustände mit vermehrter Eisenablagerung lediglich in den Zellen des retikuloendothelialen Systems, wie z.B. bei Bluttransfusionen über längere Zeit, da Organschäden hierbei in den meisten Fällen nicht auftreten. Die Verwendung des Begriffs "Hämosiderose" für derartige Zustände ist allerdings umstritten (POWELL et al., 1980). Ursachen für Hämochromatosen sind Störungen der Hämoglobinsynthese (Thalassämia major, sideroachrestische Anämie), chronische Lebererkrankungen (alkoholische Leberzirrhose, Porphyria cutanea tarda) sowie exzessive orale Eisenzufuhr (sog. Bantu-Siderose). Von diesen sekundären Hämochromatosen ist die primäre oder idiopathische Hämochromatose (im Folgenden als IHC abgekürzt) zu unterscheiden, die auf einer gesteigerten intestinalen Eisenresorption bei normaler alimentärer Eisenzufuhr und fehlender Grundkrankheit beruht.

B. Fragestellung

Der Diabetes mellitus gehört zu den klassischen Symptomen der IHC. Nach der Literatur ist die Koinzidenz zwischen IHC und Diabetes mellitus etwa gleichhoch wie die Koinzidenz zwischen chronischer Pankreatitis und Diabetes mellitus. Bei Patienten mit chronischer Pankreatitis konnten DÖRFLER und ZÖLLNER (1975) zeigen, daß die Insulinfreisetzung in der frühen Phase, einem sehr sensitiven Parameter zur Erfassung der endokrinen Pankreasfunktion, vermindert ist, so daß die Glukosetoleranzstörung bei diesen Patienten auf eine Beeinträchtigung der B-Zellen des Inselzellorgans zurückzuführen ist. Da die morphologischen Veränderungen bei der IHC das endokrine Pankreas in ähnlicher Weise erfassen, sollte im Rahmen dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, inwieweit eine im Verlauf einer IHC auftretende Glukosetoleranzstörung ebenfalls auf einer Beeinträchtigung der Insulinfreisetzung beruht.

II. LITERATURÜBERBLICK

A. Das Krankheitsbild der idiopathischen Hämochromatose

1. Historischer Überblick

Die Befundkonstellation von Pigmentzirrhose, Hautpigmentierung und Diabetes mellitus wurde erstmals 1365 von TROUSSEAU beschrieben. Doch erkannte erst TROISIER 1871, daß diese Symptome als Manifestationen eines Krankheitsbildes aufzufassen sind, das er "la cirrhose pigmentaire dans le diabète sucre" nannte. Synonym dazu wurde 1886 von HANOT und SCHACHMANN der Begriff "Bronzediabetes" geprägt. Der Ausdruck Hämochromatose wurde 1889 durch VON RECKLINGHAUSEN eingeführt. Letzterer war es auch, der erstmals auf den exzessiven Eisengehalt der Gewebe hinwies, diesen jedoch auf einen gesteigerten Hämoglobinabbau in den betreffenden Geweben infolge von Hämorrhagien zurückführte. Die Vermutung, daß es sich bei der IHC um eine vererbare Störung des Eisenstoffwechsels handelt, äußerte 1927 erstmals SHELTON. Eindeutige Beweise für eine familiäre Häufung des Krankheitsbildes erbrachte er 1935 in seiner klassischen Monographie "Hemochromatosis", wo er über 311 Fälle aus der Literatur berichtete. SHELTONs Ergebnisse wurden 1955 von FINCH und FINCH bestätigt, auch führten sie die massiven Eisenablagerungen auf eine gesteigerte intestinale Eisenresorption zurück. SHELTONs Auffassung von der Erbllichkeit der IHC ist heute allgemein anerkannt und hat sich gegen andere Theorien durchgesetzt, wonach die IHC eine erworbene Erkrankung ist. So vertrat MACDONALD (1966) die Ansicht, daß die vermehrte Eisenresorption Folge eines hohen Eisengehaltes der Nahrung ist, während die Leberzirrhose durch übermäßigen Alkoholgenuß verursacht wird. Eine andere Theorie des gleichen Autors ging davon aus, daß primär bestimmte Krankheiten, wie z.B. eine Leberzirrhose, vorliegen, die dann sekundär zu einer abnormen Eisenresorption mit vermehrter Organspeicherung führen.

Während bereits 1889 die Eisenüberladung des Gewebes als charakteristisches Kennzeichen der IHC erkannt wurde, dauerte es über 50 Jahre, bis die Aderlaßbehandlung zur Entfernung des überschüssigen Eisens aus dem Körper eingeführt wurde (BALFOUR, 1942). Durch diese wirksame therapeutische Maßnahme hat sich die Prognose bzgl. der Lebenserwartung erkrankter Patienten entscheidend verbessert.

2. Genetische Aspekte

Uneinigkeit herrschte lange Zeit über den Vererbungsmodus der IHC (BOTHWELL, COHEN und ABRAHAMS, 1959; SADDI und FEINGOLD, 1969; WILLIAMS, SCHEURER und SHERLOCK, 1962; WANDS et al., 1976). Aufgrund genotypischer Untersuchungen wird derzeit ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen, wobei der Genort für die IHC in der Nähe der HLA-Region des Chromosoms Nr. 6 vermutet wird (SIMON, PAWLOTSKY und BOUREL, 1975; CARTWRIGHT et al., 1979). In der untersuchten Population ergab sich hierbei eine Genfrequenz von 0,056, die hieraus resultierende Homozygotenfrequenz von 0,003 korreliert gut mit der bei 21565 Autopsien in Schottland gefundenen Krankheitshäufigkeit von 0,002 (MACSWEEN und SCOTT, 1973). Angesichts dieser Zahlen ist die IHC eine sehr häufige Erbkrankheit.

Allerdings ist die Zahl klinisch manifest Erkrankter, deren Häufigkeit in der Literatur zwischen 1:10000 bis 1:40000 angegeben wird (FINCH und FINCH, 1955; SCHEINBERG, 1973), wesentlich geringer, so daß bei Vorliegen von Homozygotie zusätzliche manifestationsfördernde Faktoren zu postulieren sind, die bisher jedoch nur zum Teil bekannt sind (u.a. Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum und andere Ernährungsgewohnheiten). Heterozygote Genträger zeigen lediglich eine partielle biochemische Expression der Eisenstoffwechselstörung ohne sonstige Manifestationen der Erkrankung.

3. Pathophysiologie der Eisenüberladung bei IHC

Derzeit herrscht noch weitgehende Unklarheit darüber, auf welcher Ebene des Eisenstoffwechsels der zu einer erhöhten intestinalen Eisenresorption führende metabolische Defekt anzusiedeln ist. Diskutiert werden eine verminderte Bindung alimentären Eisens durch abnorm zusammengesetzte Pankreas- oder Magensekrete (DAVIS und BADENOCK, 1962; DAVIS, LUKE und DELLER, 1966), eine gestörte Kontrolle der Eisenresorption in den Dünndarmepithelzellen (CROSBY, 1963; POWELL, CAMPBELL und WILSON, 1970), eine erhöhte Affinität der Leber für transferringebundenes Eisen (BATEY, 1978) sowie ein eingeschränktes Retentionsvermögen des retikuloendothelialen Systems für Eisen aus dem Hämoglobinabbau (FILLET und MARSAGLIA, 1975), jedoch fehlen bislang schlüssige Beweise für jede dieser Theorien. Ebenso wie die Genese der Eisenüberladung ist auch die Pathogenese



der morphologischen und funktionellen Gewebsschäden durch das abgelagerte Eisen umstritten. Auf zellulärer Ebene werden eine Schädigung von Lysosomen mit Freisetzung lysosomaler Enzyme (PETERS und SEYMOUR, 1976), Stimulation der Kollagensynthese mit hieraus resultierender Organfibrose (ROJKIND und DUNN, 1979) sowie Bildung freier Radikale mit toxischer Wirkung auf die Zelle (ERICSON, 1978) diskutiert.

4. Pathologische Anatomie

Die ausgeprägtesten Eisenablagerungen findet man in Leber und Pankreas, deren Eisengehalt auf das 50- bis 100fache erhöht sein kann (FINCH und FINCH, 1955; SHILDON, 1935), in geringerem Ausmaß auch in endokrinen Organen, Myokard, Milz, Nieren, Haut und Synovialgewebe.

In der Leber sind in den frühen Krankheitsstadien Eisenablagerungen lediglich in der Peripherie der Lobuli nachweisbar. Mit zunehmender Ablagerung auch im Zentrum der Läppchen kommt es zur perilobulären Fibrose mit Einsprossung von Bindegewebssepten von den Periportalfeldern aus. In fortgeschrittenen Stadien ist die Leber makroskopisch rostbraun, histologisch findet man ausgeprägte Eisenablagerungen in Form von Ferritin und Hämosiderin in den Parenchymzellen, den Bindegewebssepten und den proliferierten Gallengangsepithelien sowie eine kleinknotige oder gemischt klein- und großknotige Leberzirrhose (FINCH und FINCH, 1955; GRACE und POWELL 1974). Dabei kann die Fibrose dem zirrhotischen Umbau unterschiedlich lange vorausgehen. Die histopathologische Diagnose einer IHC ist dadurch erschwert, daß die beschriebenen Eisenablagerungen und histologischen Veränderungen in ähnlicher Weise auch bei einer alkoholinduzierten Leberzirrhose nachzuweisen sind. Bei letzterer ist die Eisenspeicherung meist schwächer ausgeprägt und bevorzugt im periportal Gewebe lokalisiert, außerdem sind vermehrt Parenchymschäden und Entzündungszellen nachweisbar, was differentialdiagnostisch verwertet werden kann (BLOCK et al., 1965; POWELL und KERR, 1975).

Im Pankreas erfolgen die Eisenablagerungen vorwiegend in den azinären und duktilären Zellen. Die zahlenmäßig eventuell verringerten Langerhansschen Inseln sind dagegen in wesentlich geringerem

Ausmaß betroffen (BELL, 1955), Eisenablagerungen sind dabei nur in den B-Zellen, nicht dagegen in den A-Zellen nachweisbar (HARTROFT, 1975). In fortgeschrittenen Stadien findet sich eine Destruktion des exokrinen Pankreas mit reaktiver Bindegewebsvermehrung, als Endzustand resultiert eine braunpigmentierte Fibrose des Pankreas (GRACE und POWELL, 1974).

5. Klinische Symptomatik

Bei 70% aller Patienten mit IHC treten die ersten klinischen Symptome zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf. Unter dem 20. Lebensjahr wird die Krankheit nur sehr selten manifest, lediglich 4% der in der Literatur beschriebenen Fälle sind zwischen 20 und 30 Jahre alt. Männer erkranken 10 bis 20 mal häufiger als Frauen, bei denen zudem der Krankheitsbeginn zu höheren Lebensaltern hin verschoben ist. Der Grund wird hierfür vor allem in den physiologischen Eisenverlusten durch Menstruation, Schwangerschaft und Stillen gesehen.

Im Vordergrund des klinischen Bildes stehen Hyperpigmentation der Haut, Diabetes mellitus und Leberbeteiligung, weitere Symptome resultieren aus der Beteiligung von Myokard, Synovia und endokrinen Drüsen.

Als relativ frühes Zeichen der Leberaffektion findet man bei bis zu 95% der Erkrankten eine Hepatomegalie. Laborchemisch sind meistens nur die Serumtransaminasen geringgradig erhöht, die Leberfunktionsteste können lange Zeit normal ausfallen. Eine im Rahmen des zirrhotischen Umbaus sich entwickelnde portale Hypertonie mit Ausbildung von Aszites oder Ösophagusvarizen wird seltener als bei Zirrhosen anderer Genese beobachtet (NIEDERAU und STROHMEYER, 1981). Dagegen lassen sich bei bis zu 30% der Erkrankten in der pigmentzirrhotischen Leber Leberzellkarzinome nachweisen, die bei behandelten Patienten zwischenzeitlich die häufigste Todesursache darstellen (POWELL und KERR, 1975).

Die bronzene Hautverfärbung beruht sowohl auf einem erhöhten Melaningehalt der Melanozyten als auch einem vermehrten Eisengehalt der Haut. Obwohl sie ein sehr frühes Symptom darstellt, wird diese Hautverfärbung leicht übersehen, da die Verteilung der Pigmentierung derjenigen bei Sonnenbräunung ähnelt. Sichtbare Pigmentationen der Schleimhäute finden sich dagegen nur selten (NIE-

DERAU und STROHMEYER, 1981; CHEVRANT-BRETON et al., 1977).

Eine kardiale Beteiligung zeigen 15 bis 45% der Patienten mit IHC, meist in Form einer dilatativen Kardiomyopathie. Die hieraus resultierende Herzinsuffizienz erweist sich häufig als therapierefraktär und kann bereits bei jungen Patienten einen rasch progredienten tödlichen Verlauf nehmen. Daneben können Eisenablagerungen im Reizleitungssystem zu Rhythmusstörungen führen, insbesondere supraventrikuläre Extrasystolie und paroxysmale Tachyarrhythmien (FINCH und FINCH, 1955; GRACE und POWELL, 1974; NIEDERAU und STROHMEYER, 1981).

Eine Gelenkbeteiligung, erstmals 1964 von SCHUMACHER beschrieben, entwickeln 25 bis 50% der Patienten (DYMOCK et al., 1970). Gelenkbeschwerden treten meistens nach dem 50. Lebensjahr auf, können aber auch ein frühes Symptom darstellen und dann zur Diagnose der IHC führen (WEBB, CORRIGAN und ROBINSON, 1972). In seltenen Fällen manifestieren sich die Gelenkbeschwerden auch erst nach einer Aderlaßtherapie (HAMILTON et al., 1968; FEHR, 1979). Betroffen sind zunächst die kleinen Fingergelenke, insbesondere die Metakarpophalangealgelenke II und III. Röntgenologisch sind zystische und sklerosierende subchondrale Veränderungen zu erkennen, in späten Stadien können zusätzliche Knorpeldefekte mit dann sichtbaren Gelenkspaltverschmälerungen hinzutreten (DYMOCK et al., 1970). In einzelnen Fällen beobachtet man eine Chondrokalzinose im Bereich großer Gelenke (MCCARTHY et al., 1966).

Potenzstörungen, Amenorrhö, Hodenatrophie sowie Feminisierungserscheinungen sind bei Patienten mit IHC nicht ungewöhnlich, oft sogar Frühsymptome (ALTHAUSEN et al., 1951; FINCH und FINCH, 1955). Die Genese der genannten Symptome ist noch nicht völlig klar, doch sprechen die im Serum und Urin erniedrigten Gonadotropine für einen sekundären Hypogonadismus als Folge von hypophysären Eisenablagerungen bei gleichzeitig nur geringen Eisenablagerungen im Bereich der Gonaden (STOCKS und POWELL, 1972; MACDONALD und MALLORY, 1960). Der Einfluß zusätzlicher Faktoren, wie z.B. ein verminderter Östrogenabbau in einer geschädigten Leber oder ein Diabetes mellitus, ist nicht auszuschließen (FINCH und FINCH, 1955; WALSH et al., 1976).

Ein Diabetes mellitus entwickelt sich bei 60 bis 85% der Patienten mit einem Anteil an manifestem Diabetes mellitus von 26 bis 78% (SHELDON, 1935; BALCERZAK, MINTZ und WESTERMAN, 1968; DYMOCK et al., 1972; MÜTING, FISCHER und DU PREL, 1973; SIMON et al., 1973; STROHMEYER, GOTTESBÜREN, BEHR und SAUER, 1976). Andererseits findet man unter Patienten mit einem nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus in 0,1 bis 2% der Fälle eine IHC (MARBLE und BAILEY, 1951; BELL, 1955; MÜTING, FISCHER und DU PREL, 1973). Relativ hoch ist dabei der Anteil insulinpflichtiger Diabetiker, der zwischen 61 und 90% liegt (SIMON et al., 1973), auch fand sich in einigen Untersuchungen bei diesen ein höherer Insulinbedarf als bei primärem, nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (MARBLE und BAILEY, 1951; DYMOCK et al., 1972; SIMON, VONGSAVANTHONG et al., 1973). Spätkomplikationen in Form von Mikro- und Makroangiopathie treten im Vergleich zu letzterem seltener auf (BELL, 1955; SIMON, VONGSAVANTHONG et al., 1973; NIEDERAU und STROHMEYER, 1981; STROHMEYER et al., 1976).

6. Diagnostik

Die einfachste, aber zugleich wichtigste Labormethode zur Erfassung einer IHC ist die Bestimmung des Serumspiegels von Eisen, der in Abwesenheit von entzündlichen und malignen Erkrankungen in frühen Stadien fast immer erhöht ist. Dementsprechend ist die freie Eisenbindungskapazität bei häufig verminderter totaler Eisenbindungskapazität erniedrigt. Falsch-normale und falsch-negative Befunde sind in beiden Fällen möglich (HALLIDAY et al., 1977).

Der Serumspiegel von Ferritin, über dessen Herkunft und Funktion im Serum bislang nur wenig bekannt ist, korreliert gut mit der Höhe des Körpereisenbestandes, so daß fast alle unbehandelten Patienten mit einer IHC stark erhöhte Werte aufweisen (WALTERS et al., 1975). In klinisch latenten Frühstadien kann das Serumferritin allerdings normal oder nur leicht erhöht sein, wodurch eine Unterscheidung von heterozygoten Merkmalsträgern nicht immer möglich ist (EDWARDS et al., 1977).

Der diagnostische Wert der HLA-Typisierung liegt weniger in der Erkennung einer IHC, da das Vorkommen der unten aufgeführten HLA-

Typen in Verbindung mit der IHC nicht obligat ist. Vielmehr erlaubt sie eine Abschätzung des Risikos bezüglich Homozygotie in Familien, in denen bereits ein Mitglied mit bekanntem HLA-Typ erkrankt ist. Während der heterozygote Zustand meist nur pathologische Befunde im Eisenstoffwechsel aufweist und meist keine Folgen für die betroffene Person hat, können homozygote Merkmalsträger frühzeitig erkannt und therapiert werden (CARTWRIGHT et al., 1979; NIEDERAU und STROMMEYER, 1981).

Letztlich beweisend für die Diagnose ist die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie. Darüberhinaus kann durch spektrometrische Verfahren die parenchymale Eisenüberladung quantitativ erfaßt werden, wodurch bereits Frühformen einer IHC eindeutig nachgewiesen und homozygote von heterozygoten Merkmalsträgern unterschieden werden können (CARTWRIGHT et al., 1979).

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Laborwerte für die Diagnose einer IHC zusammengefaßt (Normalwerte in Klammern).

Tabelle 1. Laborbefunde bei IHC (modifiziert nach NIEDERAU (1981))

Serumeisen ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	180-300	(50-150)
Freie Eisenbindungs- kapazität ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	0-50	(140-250)
Serumferritin (ng/ml)	>380	(bis 350)
chem. Lebereisenbe- stimmung ($\mu\text{g}/100\text{mg}$ Trockengewicht)	600-1800	(30-140)
Gewebsantigene (HLA)	A_3 , B_7 , B_{14}	

Normalwerte in Klammern

B. Idiopathische Hämochromatose und Diabetes mellitus

1. Pathogenetische Vorstellungen

Die Pathogenese der gestörten Glukosetoleranz im Rahmen der IHC konnte bislang trotz zahlreicher Untersuchungen letztlich noch nicht vollständig geklärt werden. Diskutiert werden in erster Linie folgende pathogenetische Mechanismen:

- Beeinträchtigung der endokrinen Pankreasfunktion durch Eisenablagerungen oder fibrotische Organveränderungen (FINCH und FINCH, 1955; STOCKS und POWELL, 1973). Für eine gewisse Bedeu-

tung dieses Faktors könnte die Tatsache sprechen, daß es nach konsequenter Aderlaßtherapie zumindest bei einem Teil der Patienten zu einer Besserung der Glukosetoleranz kommen kann (DYMOCK et al., 1972; CROSBY, 1977).

b. Gleichzeitige Vererbung zweier genetischer Defekte (BALCERZAK, MINTZ und WESTERMAN, 1968; SADDI und FEINGOLD, 1974; STROHMEYER et al., 1976). Als Argumente für diese Theorie werden u.a. angeführt:

- bei IHC-Patienten mit einem Diabetes mellitus fand sich in einigen Untersuchungen eine ähnliche familiäre Diabetesbelastung wie bei Patienten mit primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (DYMOCK und WILLIAMS, 1971; BALCERZAK, MINTZ und WESTERMAN, 1968)

- trotz frühzeitiger Aderlaßbehandlung bei Patienten mit erhöhtem Speichereisen und noch normaler Glukosetoleranz ist es nicht ausgeschlossen, daß sich im weiteren Verlauf trotzdem ein Diabetes mellitus entwickelt (BALCERZAK, MINTZ und WESTERMAN, 1968).

- zwischen dem Ausmaß der Eisenablagerungen und dem Zeitpunkt des Auftretens sowie Schweregrad der Glukosetoleranzstörung besteht nach MÜTING et al. (1973) keine Korrelation, was in den Untersuchungen von ROWE et al. (1977) allerdings nicht bestätigt werden konnte.

- eine Aderlaßbehandlung führt nur bei einem geringen Teil der Patienten zu einer Besserung der Glukosetoleranz, auch bleibt die Insulinsekretion unter dem Eisenentzug nahezu unverändert (POWELL und KERR, 1970; STROHMEYER et al., 1976)

- auf Arginin- oder Glukosestimulation reagieren Patienten mit einer IHC mit einer gesteigerten Glukagonsekretion (PASSA et al., 1977, 1973). Das gleiche Sekretionsverhalten zeigen auch Patienten mit primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus, während bei einer Inselzellschädigung, z.B. im Rahmen einer chronischen Pankreatitis, eine verminderte Glukagonsekretion gefunden wird (BUCHANAN und MCCARROLL, 1972; DONOWITZ et al., 1975; UNGER und ORCI, 1975).

c. Insulinresistenz im Rahmen der Leberschädigung (CONN et al., 1969; STOCKS und POWELL, 1973; NIEDERAU et al., 1984), da chro-

nische Lebererkrankungen anderer Genese, insbesondere Leberzirrhosen, ebenfalls häufig mit einer Glukosetoleranzstörung einhergehen (MEGYESI, SAMOLS und MARKS, 1967; CONN et al., 1969; DYMOCK et al., 1972; SHERWIN, JOSHI und HENDLER, 1974; STROHMEYER et al., 1976; OEHLER, BLEYL und MATTHES, 1978; BLEI et al., 1982). Da die Häufigkeit eines manifesten Diabetes mellitus im Rahmen von Leberzirrhosen anderer Genese, die zwischen 11 und 36% liegt (MEGYESI, SAMOLS und MARKS, 1967; CREUTZFELD, SICKINGER und FRERICHs, 1970), allerdings geringer ist als bei Patienten mit einer IHC, wird die Leberschädigung als alleinige Ursache der Glukosetoleranzstörung bei IHC als unwahrscheinlich angesehen (STOCKS und POWELL, 1973; NIEDERAU et al., 1984).

Als mögliche Ursachen für eine Glukosetoleranzstörung auf dem Boden einer Leberschädigung werden in erster Linie diskutiert: verminderte hepatische Glukoseverwertung durch Reduktion an funktionstüchtigem Lebergewebe, intrazelluläre Ansammlung von Eisen oder portalsystemische Kurzschlußverbindungen mit Umgehung des Lebergewebes (CONN et al., 1969) sowie das Auftreten zirkulierender Insulinantagonisten, wie z.B. freie Fettsäuren oder erhöhte Spiegel an Glukagon oder Wachstumshormon. Erhöhte Konzentrationen freier Fettsäuren sind bei zahlreichen Lebererkrankungen nachweisbar (STORMONT, MACKIE und DAVIDSON, 1961; RANDLE, HALES und GARLAND, 1963). Obwohl in-vitro ein verminderter Glukosemetabolismus in Anwesenheit erhöhter Spiegel freier Fettsäuren nachzuweisen ist, stehen schlüssige Beweise für die pathogenetische Relevanz dieses Mechanismus bei der Genese von Glukosetoleranzstörungen im Rahmen von Lebererkrankungen bislang aus (OLEFSKY, 1982). Erhöhte Glukagonkonzentrationen konnten in mehreren Untersuchungen bei Patienten mit Leberzirrhose gemessen werden. Ursächlich liegt dabei in erster Linie eine gesteigerte Sekretion durch die A-Zellen des Pankreas zugrunde, während ein verminderter Abbau in der Leber ebenso wie portalsystemische Kurzschlußverbindungen nur eine geringe Rolle zu spielen scheinen (SHERWIN, JOSHI und HENDLER, 1974; MARCO et al., 1973; WALKER, PETERSON und UNGER, 1974; UNGER und ORCI, 1975; RIGGIO et al., 1982; BLEI et al., 1982). Gegen eine wesentliche pathogenetische Bedeutung

dieser Hyperglukagonämie spricht nach OLEFSKY (1982) jedoch die hierbei normale hepatische Glukoseproduktion als Hinweis auf eine verminderte Wirksamkeit des Hormons (KELLER et al., 1982) sowie die Persistenz der Insulinresistenz bei gleichzeitiger Senkung der erhöhten Glukagonspiegel durch Somatostatininfusion (GRECO et al., 1979). Erhöhte Glukagonkonzentrationen konnten PASSA et al. (1977), im Gegensatz zu MULLER et al. (1979), auch bei Patienten mit einer IHC beobachten. Erhöhte Wachstumshormonspiegel können zwar bei einigen Patienten mit Leberzirrhose wie auch IHC gefunden werden (CONN und DAUGHADAY, 1970; MUGGIO et al., 1979; RIGGIO et al., 1982), zeigen jedoch keine positive Korrelation zum Ausmaß der Glukosetoleranzstörung (SIMON et al., 1972). Verminderte Wachstumshormonspiegel bei Patienten mit IHC wurden von PASSA et al. (1978) beobachtet.

Zunehmendes Interesse gewinnen in letzter Zeit Untersuchungen über das Verhalten zellulärer Insulinrezeptoren bei Lebererkrankungen. Ähnlich wie bei anderen Erkrankungen mit Insulinresistenz, wie z.B. Adipositas oder primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus mit und ohne Übergewicht (ROTH et al., 1979; KAHN, 1980; OLEFSKY, KOLTERMAN und SCARLETT, 1982), konnte eine Reduktion der Insulinrezeptoren auf der Zelloberfläche verschiedener Gewebe bei Patienten mit Leberzirrhose nachgewiesen werden (GRECO et al., 1979; PINIEWSKA et al., 1981; BLEI et al., 1982). Zusätzliche sog. Postrezeptordefekte, d.h. Stoffwechseldefekte nach Bindung des Insulins an seinen Rezeptor, werden von BLEI et al. (1982) und OLEFSKY (1982) angenommen. Folge dieser beiden Defekte ist eine verminderte Glukoseverwertung durch die betreffenden Gewebe.

2. Untersuchungen zur Insulinsekretion

Nähere Aufschlüsse über die Wertigkeit der oben diskutierten Faktoren für die Pathogenese der Glukosetoleranzstörung im Rahmen der IHC erhoffte man sich aus vergleichenden Untersuchungen zur Insulinsekretion, da Patienten bei einer Schädigung des Inselorgans, bei primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus und bei Leberzirrhose diesbezüglich charakteristische Abweichungen

vom normalen Sekretionsverhalten zeigen.

2.1. Normale Insulinsekretion

Wird Pankreasgewebe *in vitro* kontinuierlich von einer Glukose-lösung perfundiert, kommt es, wenn eine bestimmte Glukosekonzentration erreicht ist, zu einem charakteristischen Verlauf der Insulinsekretion: die Sekretion beginnt etwa 2 Minuten nach Versuchsbeginn, erreicht rasch ein Maximum und fällt ebenso rasch wieder ab (sog. frühe Phase). Nach Erreichen eines Tiefpunktes steigt die Insulinausschüttung während der restlichen Perfusionsdauer erneut an (sog. späte Phase) (GRODSKY et al., 1963; GRODSKY und BENNETT, 1967; CURRY, BENNETT und GRODSKY, 1968). Nach GRODSKY (1963) stellt die frühe Phase eine momentane Ausschüttung von präformiertem, gespeichertem Insulin dar, während an der späten Phase mehrere Faktoren beteiligt sind: Ausschüttung gespeicherten Insulins aus speziellen B-Granula, Freisetzung von Insulin aus dem Golgiapparat, Umwandlung von Proinsulin in biologisch aktives Insulin sowie Neusynthese von Insulin.

In Abhängigkeit vom Ort der Blutentnahme und der Methodik ließ sich nach intravenöser Glukoseinfusion ein ähnlicher Verlauf der Insulinkonzentrationen auch am Menschen zeigen. Die in der Pfortader gemessenen Insulinkonzentrationen ergaben dabei ebenfalls einen biphasischen Verlauf (BLACKARD und NELSON, 1970; KRAAS et al., 1974). Dagegen konnte im peripheren Venenblut der zweite Gipfel nur bei prolongierter, nicht aber bei kurzzeitiger Glukoseinfusion gemessen werden (CERASI und LUFT, 1963, 1967; MALHERBE et al., 1970; KRAAS et al., 1974; LOHMANN und VERLOHREN, 1977; BLACKARD und NELSON, 1970; RATZMANN et al., 1980). Außerdem trat das erste Maximum erst zu einem Zeitpunkt auf, als im Pfortaderblut bereits wieder der Tiefpunkt erreicht war. Zu jedem Meßzeitpunkt lag die Insulinkonzentration im peripheren Venenblut deutlich unter derjenigen im Pfortaderblut. Dabei nimmt die Differenz mit steigenden Insulinspiegeln zu, d.h. je größer das Insulinangebot in der Pfortader, desto stärker die Extraktion durch die Zielorgane des Insulins, insbesondere die Leber (BLACKARD und NELSON, 1970; KRAAS et al., 1974). Hieraus geht hervor, daß sich der Verlauf der Insulinkonzentrationen in einer peripheren Vene deutlich von demjenigen in der Pfortader unterscheidet. Dennoch

kann nach BLACKARD und NELSON (1970) das Insulinprofil im peripheren Venenblut als grober Index für die Pankreassekretion herangezogen werden. Um allerdings zu aussagekräftigeren Ergebnissen bzgl. der frühen Phase der Insulinfreisetzung, einem sehr empfindlichen Parameter der endokrinen Pankreasfunktion (DÜRFLEDER und ZÖLLNER, 1975), zu gelangen, sollte die Blutentnahme an einem Ort möglichst nahe am Pankreas erfolgen. Will man größere Belastungen für den Patienten, z.B. durch Katheterisierung der Pfortader, vermeiden, stellt das arterielle System den geeignetsten Entnahmeort dar.

Untersuchungen über arterielle Insulinspiegel nach B-Zellen-Stimulation sind nur in geringer Zahl vorhanden. KIDSON und LAZARUS (1973) untersuchten die frühe Phase nach intravenöser Gabe unterschiedlicher Glukosedosen über 20 Minuten. Das Maximum trat zwischen der 90. und 150. Sekunde nach Injektionsbeginn auf, die gleichzeitig bestimmten Konzentrationen im peripheren Venenblut erreichten ihr Maximum erst etwa 1 Minute später. Die Höhe der arteriellen Insulinkonzentrationen korrelierte dabei gut mit der Änderung der arteriellen Glukosespiegel als auch mit der Glukosedosis. Eine lineare Beziehung zwischen zugeführter Glukosedosis und Insulinfreisetzung in der frühen Phase wurde auch von LERNER und PORTE (1971) beschrieben.

Neuere Untersuchungen stammen von LANG (1977) sowie EISENMANN (1984), die Sulfonylharnstoffe sowie Glukose in unterschiedlicher Dosierung injizierten. Mit der von ihnen angewandten Technik der kontinuierlichen arteriellen Blutabnahme zur Messung der Insulinkonzentrationen ließ sich ein steiler Anstieg mit anschließendem raschen Abfall und nachfolgender mehr kontinuierlicher Sekretion nachweisen. Der Abfall der Insulinkonzentrationen erfolgt dabei in einem bestimmten Abschnitt einer Exponentialfunktion erster Ordnung, woraus mittels einer von DÜRFLEDER et al. (1977) entwickelten Methode die in der frühen Phase freigesetzte Insulinmenge berechnet werden kann. Das Prinzip dieser Methode beruht darauf, daß sich durch Rückwärtsextrapolation zum Zeitpunkt der Insulinabgabe in die Vena cava inferior eine fiktive Anfangskonzentration ergibt, die erreicht würde, wenn sich die aus dem Pankreas freigesetzte Insulinmenge zum Zeitpunkt der Abgabe in die Vena

cava inferior in einem initialen Verteilungsraum bereits verteilt hätte. Multiplikation dieser Anfangskonzentration mit dem initialen Verteilungsraum, der eine Rechengröße darstellt und als solche von DÖRFLER et al. (1974) bestimmt worden ist, ergibt die in die Vena cava inferior nach Passage der Leber abgegebene Insulinmenge. Bei gesunden Normalpersonen fand EISENMANN (1984) nach intravenöser Gabe von 0,5g Glukose/kg KG über 3min eine mittlere Insulinfreisetzung in der frühen Phase von 0,51 I.E. (0,44 bis 0,64 I.E.). Bei der Beurteilung von Insulinkonzentrationskurven müssen allerdings stets verschiedene Einflußgrößen berücksichtigt werden. So fanden CROCKFORD et al. (1966) und WAGNER et al. (1977) im Gegensatz zu CLOUVERAKIS et al. (1967) mit zunehmendem Lebensalter eine Verminderung der Basalspiegel und der Konzentrationen in der frühen Phase, während in der späten Phase zwischen Alter und peripheren Insulinkonzentrationen keine eindeutige Korrelation bestand. Im Gegensatz zu DECKERT und HAGERUP (1967) sowie STEPHAN et al (1972) fanden sich in den meisten anderen Untersuchungen bei Adipositas sowohl erhöhte basale Insulinkonzentrationen als auch eine gesteigerte Insulinsekretion nach B-Zellen-Stimulation (CERASI und LUFT, 1963; KARAM, GRODSKY und FORSHAM, 1963; BAGDADE, 1968; FARRANT, NEVILLE und STEWART, 1969; MALHERBE et al, 1970; PORTE, BAGDADE und BIERMAN, 1970). Dieses Verhalten ist bei Applikation geringer Glukosedosen besonders deutlich ausgeprägt (PELKONEN et al., 1968; JACOT et al., 1973). Die bei Adipositas bestehende Korrelation zwischen der basalen Insulinkonzentration und der Insulinausschüttung nach Stimulation konnte auch bei anderen Anlässen bestätigt werden (BAGDADE, BIERMAN und PORTE, 1967; BJÖRNTORP, BERCHTOLD und TIBBLIN, 1971). Eine besondere Problematik beinhaltet die Interpretation der bei Lebererkrankungen erhöhten peripheren Insulinkonzentrationen, nachdem die Leber das bzgl. der Insulinelimination wichtigste Organ darstellt: 40 bis 60% des aus dem Pankreas in die Pfortader abgegebenen Insulins werden bereits bei der ersten Passage durch die Leber abgefangen (KAPLAN und MADISON, 1959; OOMS, BRUNNENGRÄZER und FRANCKSON, 1969). Im Gegensatz zu der früheren Auffassung, wonach der periphere Hyperinsulinismus bei Lebererkrankungen v.a. auf einer gesteigerten Sekretion durch das endokrine Pankreas

beruht (STOCKS und POWELL, 1973), sind die unter diesen Umständen erhöhten Insulinkonzentrationen nach neueren Untersuchungen eher das Resultat einer verminderten Insulinelimination durch die geschädigte Leber (JOHNSTON et al., 1977; IWASAKI et al., 1978; GRECO et al., 1979; RIGGIO et al., 1982).

2.2. Insulinsekretion bei Pankreaserkrankungen

JOFFE et al. (1968) konnten zeigen, daß Patienten mit einer Schädigung des Pankreas, wie z.B. bei chronischer Pankreatitis, auf eine Stimulation der B-Zellen mit Glukagon, Tolbutamid und Glukose mit einer verminderten Insulinfreisetzung reagieren. ANDERSON et al. (1970) fanden bei chronischer Pankreatitis ebenfalls eine verminderte und außerdem verzögerte Insulinausschüttung. Neuere Untersuchungen von EISENMANN (1984) sowie DÖRFLER und ZÜLINER (1975) machten bei Patienten mit chronischer Pankreatitis nach intravenöser Gabe von Glukose bzw. Glibornurid erniedrigte arterielle Insulinkonzentrationen in der frühen Phase der Insulinsekretion deutlich. Dies war auch dann der Fall, wenn noch keine Störung der Glukosetoleranz vorlag.

2.3. Insulinsekretion bei primärem Diabetes mellitus

Zu unterscheiden sind hierbei Patienten mit insulin-abhängigem (Typ1) und insulin-unabhängigem (Typ2) Diabetes mellitus. Patienten mit insulin-abhängigem Diabetes mellitus sind gekennzeichnet durch abrupten Beginn normalerweise vor dem 40. Lebensjahr, meistens in der Kinder- oder Jugendzeit, Neigung zur Ketoazidose, Nachweis von Inselzellantikörpern und lymphozytären Infiltraten zumindest bei Beginn der Erkrankung, eine enge Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen sowie deutlich erniedrigte bis fehlende, nicht stimulierbare Insulinsekretion. Bezüglich der Pathogenese wird eine toxische oder virale Schädigung der B-Zellen des Inselorgans bei gleichzeitiger genetischer Prädisposition diskutiert (CAHILL und McDEVITT, 1981).

Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (ca. 80 bis 90% der Patienten mit primärem Diabetes mellitus), bei denen man eine Gruppe mit normalgewichtigen (ca. 15%) und übergewichtigen (ca. 85%) Patienten unterscheidet, sind dagegen durch das Auftreten meistens im Erwachsenenalter, fehlende Ketoseneigung

sowie fehlender Beziehung zum HLA-System gekennzeichnet, Inselzellantikörper sind ebenfalls nicht nachweisbar. Abgesehen von einigen sehr seltenen Ursachen, wie z.B. Sekretion eines abnormen Insulins oder biologisch wenig wirksamer Vorstufen, ist die Pathogenese in den meisten Fällen letztlich noch nicht geklärt. Als entscheidender Faktor wird von vielen Autoren ein primärer Defekt der Insulinfreisetzung aus den B-Zellen des Inselorgans angesehen. So konnte in mehreren Untersuchungen bei oraler Glukosebelastung in den ersten 30 bis 60 Minuten gegenüber Gesunden erniedrigte periphere Insulinkonzentrationen gemessen werden, die allerdings im weiteren Verlauf, insbesondere bei Vorliegen eines geringeren Schweregrades der Glukosetoleranzstörung, in oder sogar über den Normbereich ansteigen konnten, in Bezug auf die erhöhten Glukosespiegel jedoch relativ zu niedrig waren (YALOW und BERTSON, 1960; PERLEY und KIPNIS, 1966; BAGDADE, BIERMAN und PORTE, 1967; SELTZER et al., 1967). Ebenso fand sich in mehreren Arbeiten bei Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz oder manifestem Diabetes mellitus auf intravenöse Glukosebelastung der typische Verlauf der peripheren Insulinkonzentrationen derart abgeändert, daß der rasche initiale Gipfel erniedrigt war oder sogar völlig fehlte bei ebenfalls erniedrigten, normalen oder sogar erhöhten Spiegeln in der späten Phase (CERASI und LUFT, 1967; SELTZER et al., 1967; SIMPSON et al., 1968; EISENMANN, 1984; PLÖTZ, 1984). Das gleiche Sekretionsverhalten konnten CERASI und LUFT (1967) sowie SIMPSON et al. (1968) auch bei noch gesunden Probanden mit einem erhöhten Risiko, an einem primären nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus zu erkranken, beobachten. Aus diesen Befunden schlossen die Autoren zum einen auf eine genetische Ursache der gestörten Insulinfreisetzung, zum anderen auf die Notwendigkeit zusätzlicher diabetogener Faktoren, wie z.B. Übergewicht, Leberschaden oder erhöhte Sekretion diabetogener Hormone. Unter diesen Umständen ist das Pankreas aufgrund des defekten Sekretionsmechanismus zu einer ausreichenden kompensatorischen Mehrausschüttung nicht mehr fähig. Dementsprechend fanden sich bei übergewichtigen Personen mit normaler Glukosetoleranz deutlich erhöhte periphere Insulinkonzentrationen nach oraler und intravenöser Glukosebelastung, während die Reaktion bei übergewichtigen Personen mit pathologischer Glu-

kosetoleranz oder manifestem Diabetes mellitus im Vergleich hierzu vermindert und verzögert war, bei im Vergleich mit normalgewichtigen Diabetikern allerdings erhöhten Insulinkonzentrationen (CERASI und LUFT, 1967; SELTZER et al., 1967; PERLEY und KIPNIS, 1966; LUFT und CERASI, 1968; KARAM, GRODSKY und FORSHAM, 1963). Im Gegensatz zu den erwähnten Befunden fanden REAVEN et al. (1971, 1976) bei normalgewichtigen Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz ohne Zeichen eines manifesten Diabetes bei oraler und intravenöser Glukosebelastung zu jedem Meßzeitpunkt über die Norm erhöhte periphere Insulinkonzentrationen. Entsprechende Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren veröffentlicht (CHILES und TZAGOURNIS, 1970; BONORA et al., 1983). Außerdem konnten DEFRONZO et al. (1983) zeigen, daß bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus die Glukoseutilisation durch die peripheren Gewebe im Vergleich zu Gesunden deutlich erniedrigt ist. Aus den genannten Befunden wurde gefolgert, daß, zumindest in frühen Stadien, in der Genese eines Diabetes mellitus eine verminderte Ansprechbarkeit der peripheren Gewebe auf Insulin den entscheidenden Faktor darstellt. Die Ursache dieser Insulinresistenz wird aufgrund einiger Untersuchungsergebnisse in einer Reduktion der zellulären Insulinrezeptoren mit hieraus resultierender verminderter Insulinbindung an die glukoseutilisierenden Zellen gesehen, wie sie insbesondere bei der mit einem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus sehr häufig vergesellschafteten Adipositas nachweisbar ist (OLEFSKY, 1976, 1982; KAHN, NEVILLE und ROTH, 1973; SOLL et al., 1975; BAR et al., 1976; KOLTERMAN et al., 1981; ROTH und MUGGEO, 1981).

2.4. Insulinsekretion bei Patienten mit Leberschaden

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Leberzirrhose, aber auch bei anderen chronischen Lebererkrankungen wie z.B. Fettleber oder chronische Hepatitis, konnten in den meisten Untersuchungen erhöhte basale Insulinkonzentrationen gemessen werden, die auf orale oder intravenöse Glukosebelastung einen überschießenden Anstieg zeigten (MEGYESI, SAMOLS und MARKS, 1967; CONN et al., 1969; CREUTZFELD, SICKINGER und FRERICH, 1970; STOCKS und POWELL, 1973; OEHLER, BLEYL und MATTHES, 1978; BLEI et al., 1982). Ein derartiges

Insulinprofil ist dabei nicht auf Patienten mit Glukose-toleranzstörungen unterschiedlichen Ausmaßes beschränkt, sondern findet sich auch bei normaler Glukosetoleranz. Bei den Untersuchungen von STOCKS und POWELL (1973) lagen dabei die Insulinkonzentrationen in letzterer Gruppe höher als bei gestörter Glukosetoleranz.

Die Ursache dieses peripheren Hyperinsulinismus war und ist Gegenstand lebhafter Diskussionen. Aufgrund der bisherigen Untersuchungsergebnisse erscheint es wahrscheinlich, daß die erhöhten Insulinkonzentrationen in nicht unerheblichem Ausmaß Ausdruck einer verminderten Elimination durch die geschädigte Leber und eventuell auch anderer insulinempfindlicher Gewebe ist, vermutlich auf dem Boden einer verminderten Anzahl zellulärer Insulinrezeptoren der betreffenden Gewebe (GRECO et al., 1979; IWASAKI et al., 1978; JOHNSTON et al., 1977; SMITH-LAING, SHERLOCK und FABER, 1979). Dagegen scheint entgegen früherer Auffassung (STOCKS und POWELL, 1973) eine vermehrte Insulinausschüttung aus dem Pankreas nicht die entscheidende Rolle zu spielen. Keine Bedeutung kommt nach den Untersuchungen von SMITH-LAING et al. (1979) einer verminderten Insulinelimination durch Umgehung des Lebergewebes infolge portalsystemischer Kurzschlüsse zu.

2.5. Insulinsekretion bei Patienten mit IHC

NIEDERAU et al. (1984) fanden bei normalgewichtigen IHC-Patienten ohne nachweisbare Leberzirrhose während oraler Glukosebelastung (100g Glukose) gegenüber Gesunden signifikant höhere Insulinkonzentrationen ab der 30.min bei gleichzeitig normaler Glukosetoleranz. Die gleichzeitig gemessenen C-Peptidspiegel entsprachen denjenigen von Gesunden, so daß der Hyperinsulinismus als Folge verminderter Insulinextraktion durch die Leber angesehen wurde. In einer vergleichenden Studie unterzogen STOCKS und POWELL (1973) Patienten mit einer IHC, Leberzirrhosen anderer Genese, primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus und Normalpersonen einem oralen Glukosetoleranztest (50g Glukose). Dabei zeigten IHC-Patienten in Abwesenheit einer Leberzirrhose eine normale Glukosetoleranz mit normalen peripher-venösen Insulinkonzentrationen, bei Nachweis einer Leberzirrhose im Rahmen der IHC variierte das

periphere Insulinprofil in Abhängigkeit der Glukosetoleranz: bei normaler Glukosetoleranz fanden sich im Vergleich zu Normalpersonen ab der 15. Minute höhere Insulinkonzentrationen mit einem rascheren Anstieg und früheren Maximum, bei Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus lagen die Insulinspiegel in den ersten 90 Minuten zu allen Meßzeitpunkten niedriger als bei Gesunden und auch Patienten mit primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes. Im Vergleich hierzu zeigten die Patienten mit Leberzirrhosen anderer Genese bei entsprechender Glukosetoleranz deutlich höhere Insulinkonzentrationen, die auch bei Nachweis einer diabetischen Stoffwechsellage noch über der Norm lagen. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, daß die Glukosetoleranzstörung bei den Patienten mit einer IHC ausgeprägter war als in letzterer Gruppe. In der gleichen Arbeit konnte gezeigt werden, daß Patienten mit einer IHC eine ähnlich verminderte Empfindlichkeit gegenüber intravenös verabreichtem Insulin aufweisen wie Patienten mit Leberzirrhosen anderer Genese. Aus diesen Befunden folgerten die Autoren die zentrale Bedeutung der Leberschädigung für die Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage bei einer IHC, wiesen aber gleichzeitig auf die Notwendigkeit zusätzlicher pathogenetischer Faktoren hin, die zu einer Einschränkung der Insulinsekretion führen. Hierbei maßten sie der Pankreasschädigung im Rahmen einer IHC eine größere Bedeutung bei als genetischen Faktoren, zumal in ihrem Patienten-gut die familiäre Diabetesbelastung bei Patienten mit IHC mit diabetischer Stoffwechsellage nicht die Frequenz erreichte, wie sie bei Patienten mit primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes beobachtet wurde.

DYMOCK et al. (1972) führten bei Patienten mit gesicherter IHC eine intravenöse Glukosebelastung (50ml einer 50%igen Glukoselösung über 3min) durch. Dabei zeigte sich, unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose, bei normaler Glukosetoleranz in der frühen Phase ein quantitativ und qualitativ normales Insulinprofil, in der Spätphase waren die Insulinkonzentrationen insbesondere bei Vorliegen einer Leberzirrhose leicht erhöht. Bei Nachweis einer diabetischen Stoffwechsellage war der initiale Gipfel deutlich erniedrigt, was auch bei Verwandten mit einem Diabetes ohne IHC beobachtet wurde. Zudem fand sich bei IHC-Patienten mit gestörter Glukosetoleranz eine ähnlich hohe familiäre Diabetesbelastung wie

bei Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus. BALCERZAK et al. (1968) fanden bei der Hälfte der Verwandten von IHC-Patienten mit Leberzirrhose und Diabetes mellitus einen erhöhten Körpereisenbestand, dessen Ausmaß jedoch mit dem Auftreten und Schweregrad einer vorliegenden Glukosetoleranzstörung keine enge Korrelation zeigte. Bei Verwandten mit normalem Körpereisenbestand war in 47% der Fälle ein nicht-insulinabhängiger Diabetes nachweisbar. Die anhand der periphervenösen Insulinkurven planimetrisch bestimmte Insulinantwort auf orale Glukosebelastung (75 g) war in der Verwandtengruppe mit normaler Glukosetoleranz gegenüber Gesunden geringgradig erniedrigt, in der Gruppe mit diabetischer Glukosetoleranz leicht erhöht und ähnlich derjenigen von primären nicht-insulinabhängigen Diabetikern mit normalen Nüchtern-glukosespiegeln. Innerhalb der beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Verwandten mit und ohne Eisenüberladung.

In einer ähnlichen Studie berichten BIERENS DE HAAN et al. (1973) über eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen verminderte Glukosetoleranz bei Verwandten von IHC-Patienten mit Leberzirrhose und insulinpflichtigem Diabetes. Bei intravenöser Glukosebelastung (0,5g/kg KG über 3 min) waren die periphervenösen Insulinkonzentrationen gegenüber Gesunden im Mittel verringert bei gleichzeitig verzögertem Anstieg und z.T. verspätetem Maximum. Bei oraler Glukosebelastung (100g) zeigten die Insulinkonzentrationen einen leicht verzögerten Anstieg mit verspätetem, z.T. erhöhtem Maximum. Diese Abweichungen vom Normalbefund waren am ausgeprägtesten bei Patienten mit nachweisbarer Lebersiderose, fanden sich aber auch bei Verwandten mit normalen Eisenspeichern. Eine verminderte Empfindlichkeit auf exogenes Insulin konnte bei Patienten mit erhöhten Eisenspeichern, im Gegensatz zu Beobachtungen von ROWE et al. (1977), in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu BIERENS DE HAAN et al. (1973) sowie BALCERZAK et al. (1968) fanden ROWE et al. (1977) bei Verwandten eines IHC-Patienten mit einem Diabetes mellitus eine positive Korrelation zwischen den hepatischen Eisenablagerungen und der Erniedrigung der peripher-venösen Insulinkonzentrationen bei oraler Glukosebelastung, wobei Verwandte ohne hepatische Eisenablagerungen

ein normales Sekretionsverhalten zeigten.

III. PATIENTEN UND METHODIK

A. Patienten

Untersucht wurden sieben Patienten mit einer idiopathischen Hämochromatose. Bei sechs Patienten waren Gelenkbeschwerden die erste Manifestation der Krankheit und Grund der Vorstellung in der Ambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München. Bei einem Patienten wurde die Diagnose dagegen im Rahmen einer Familienuntersuchung gestellt, nachdem die Erkrankung bei einem Bruder festgestellt worden war (T.W., T.G.). In allen Fällen wurde die Diagnose durch Leberblindpunktion sowie Bestimmung von Serumferritin, Serumeisen und der freien Eisenbindungskapazität gesichert. Mit einer Ausnahme wiesen alle Patienten die IHC-typischen HLA-Muster auf (A₃, B₇, B₁₄).

Übergewicht bestand in keinem Fall, ebenso war bei keinem der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein manifester Diabetes mellitus bekannt.

Tabelle 2 zeigt die wichtigsten klinischen Daten und Laborwerte der einzelnen Patienten.

B. Gewinnung der arteriellen Blutproben

Alle Untersuchungen wurden morgens nach 15stündiger Nahrungskarenz durchgeführt. Größere körperliche Anstrengungen sowie Rauchen wurden von den Patienten vor den Untersuchungen vermieden.

Zur Gewinnung der arteriellen Blutproben wurde am liegenden Patienten in Lokalanästhesie (2%iges Novocain ohne Adrenalinzusatz) die Arteria brachialis in der Ellenbeuge mit einer Verweilkanüle punktiert. Um den Einfluß der endogenen Katecholaminausschüttung auf die Insulinsekretion möglichst gering zu halten, wurden Intervalle von mindestens 15 min zwischen Punktion und nachfolgenden Blutentnahmen eingehalten. Nach Abnahme von 2 Leerwerten wurde in die Vena cubiti des anderen Armes 0,5g Glukose pro kg Körpergewicht in Form einer 50%igen Glukoselösung innerhalb 3 min infundiert. Von Infusionsbeginn an, der als Zeitpunkt "Null" gewählt wurde, wurde kontinuierlich arterielles Blut in bereitgehaltene

Tabelle 2. Klinische Daten und Laborwerte der Patienten mit IHC

Patient	Geschlecht	Alter	Größe [cm]	Gewicht [kg]	Serum- eisen [$\mu\text{E}/100\text{ml}$]	freie Eisen- bindungs- kapazität [$\mu\text{E}/100\text{ml}$]	Serum- ferritin [nF/ml]	HLA-Muster	Leber- biopsie	Glukose- toleranz
S.W.	männl.	49	180	85	272	6	755	A3, B7	Siderose Zirrhose	normal
T.W.	männl.	53	180	80	230	0	777	A3, B7	Siderose Fibrose	normal
T.G.	männl.	50	179	80	230	0	2920	A3, B7	Siderose Fibrose	normal
O.A.	männl.	63	186	80	191	0	5105	-	Siderose Zirrhose	pathol.
L.W.	weibl.	55	155	55	216	60	-	B7	Siderose Fibrose	pathol.
D.H.	männl.	58	165	58	318	0	1500	A3, B7	Siderose Zirrhose	normal
Sch.W.	männl.	33	168	66	197	0	-	A3, B7	Siderose Fibrose	normal

Reagenzgläser entnommen. Dabei wurde bis einschließlich der 6. Minute die Vorlage alle 8 Sekunden gewechselt, ab der 7. bis einschließlich der 9. Minute betrug das Entnahmeintervall 30 Sekunden, um anschließend auf 60 Sekunden ausgedehnt zu werden. Ab der 15. Minute erfolgten Blutentnahmen, soweit möglich, noch in der 17., 20., 25. sowie 30. Minute nach Infusionsbeginn. Die zu erwartende Anzahl von 70 Proben pro Untersuchung konnte wegen gelegentlicher Gerinnungsbildung in der Kanüle in keinem Fall erreicht werden. Die entnommene Blutmenge betrug pro Probe 2 bis 3 ml, die Gesamtblutentnahme belief sich somit auf höchstens 140 bis 180 ml. In keinem Fall kam es hierdurch zu Beschwerden seitens des Kreislaufes.

Unmittelbar nach Versuchsende wurden die Proben 10 Minuten lang bei 3500 U/min und 4°C zentrifugiert. Für die Blutzuckerbestimmung wurden 100 µl des abzentrifugierten Serums mit Uranylazetat enteiweißt und ebenso wie das restliche Serum bis zur weiteren Aufarbeitung bei -21°C aufbewahrt.

C. Auswertung der arteriellen Blutproben

1. Glukosebestimmung

Die Bestimmung der Glukose im Serum wurde im Autoanalyser der Marke TECHNICON vorgenommen, der nach dem GOD/POD-Prinzip arbeitet. In einem Fall (S.W.) konnten die gewonnenen Meßwerte aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht berücksichtigt werden.

2. Bestimmung des Glukoseassimilationskoeffizienten k

Die Elimination der zugeführten Glukose wird durch die Gleichung $c_t = c_0 \cdot e^{-k \cdot t}$ beschrieben. Nach der von CONARD et al. (1953) beschriebenen Methode wird die Glukosekonzentration nach Beginn der Glukosezufuhr eine Stunde lang in zehnminütigen Abständen bestimmt und semilogarithmisch als Funktion der Zeit aufgetragen. Die mit 100 multiplizierte Steigung der sich ergebenden Geraden, der sog. k-Wert, ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Glukoseelimination aus dem Blut.

Bei unseren Untersuchungen wurden zur Ermittlung dieses k-Wertes die Glukosekonzentrationen zwischen der 6. und maximal 30. Minute herangezogen. Da der Beobachtungszeitraum bei unseren Versuchen maximal 30 Minuten betrug, eine andere Glukosedosis verwendet wurde und außerdem arterielle Konzentrationen gemessen wurden, sind

die von uns ermittelten k-Werte nicht unmittelbar mit denjenigen von CONARD et al. (1953) vergleichbar. Aus diesem Grunde wurden Vergleichswerte herangezogen, die von EISENMANN (1984) und PLÖTZ (1984) nach der gleichen Methode an Gesunden und Patienten mit nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus ermittelt wurden (Tab.3).

3. Insulinbestimmung

Die Bestimmung der Seruminsulinkonzentrationen erfolgte nach der von CATT und TREGGAR (1967) modifizierten Methode von HALES und RANDLE (1963), die auf dem Kompetitionsprinzip beruht: das Insulin einer zu untersuchenden Serumprobe konkurriert mit einer dem Testansatz zugefügten bekannten Menge eines mit Jod-125 radioaktiv markierten Insulin um die Bindung an heterologe Insulinantikörper, die bei dieser Methode an der Innenwand der Bestimmungsgläschen adsorbiert sind. Dabei ist nach ausreichender Inkubationszeit die an die Antikörper gebundene Menge radioaktiv markierten Insulins der Seruminsulinmenge umgekehrt proportional, d.h. mit steigender Insulinkonzentration in den Serumproben wird weniger radioaktives Insulin gebunden. Durch Messung der an die Antikörper eines Röhrchens gebundene Radioaktivität und Vergleich mit einer Eichkurve, die mit Insulinstandards bekannter Konzentrationen erstellt wird, ist es möglich, hieraus die Insulinkonzentration der einzelnen Serumproben zu ermitteln, bezeichnet als immunoreaktives Insulin (IRI).

Verwendet wurden Reagentien des "RIA-Programms" der Firma Boehringer Mannheim. In jedes Antikörper-beschichtete Gläschen wurden 0,1 ml Patientenserum bzw. Standardlösung und 1,0 ml Insulin-Jod-125-Lösung pipettiert, wobei für die Patientenproben Doppelbestimmungen und für die Standards Dreifachbestimmungen angesetzt wurden. Nach 15 bis 19stündiger Inkubation bei +4°C wurde die Lösung aus den Gläschen durch Ausgießen entfernt, jedes Gläschen mit Leitungswasser von ca. 20°C bis zum Rand gefüllt und sofort wieder entleert. Die Radioaktivität der außen trockenen Gläschen wurde anschließend im γ -Zähler gemessen (in Impulsen/min). Nach Berechnung der Mittelwerte der Doppel- bzw. Dreifachbestimmungen und Abzug der Leerwerte wurde auf einem Impuls-Netzpapier die Radioaktivität der Standards gegen deren Konzentration (in $\mu\text{E/ml}$) aufgetragen.

Als Bezugskurve resultierte hieraus eine Gerade, aus der man mittels der gemessenen Radioaktivität der einzelnen Serumproben deren Konzentration ablesen konnte. Als Qualitätskontrolle wurde bei jedem Bestimmungsansatz die Insulinkonzentration eines Kontrollserums bestimmt. Die Qualitätskontrollen lagen in allen Fällen innerhalb des geforderten Normbereiches.

4. Berechnung der Insulinfreisetzung in der frühen Phase

Eine von DÖRFLER et al. (1974, 1977) entwickelte Methode erlaubt es, die nach einem Reiz auf die B-Zelle des Inselorgans in der frühen Phase in die Vena cava inferior freigesetzte Insulinmenge quantitativ zu bestimmen, nämlich durch Multiplikation des primären Verteilungsraumes mit der Insulinfangskonzentration in diesem initialen Verteilungsvolumen. Dieses stellt lediglich eine Rechengröße dar und ist keinem bekannten, anatomisch definierten Körperkompartiment gleichzusetzen. Vielmehr handelt es sich um dasjenige Volumen, in dem sich endogenes, bolusartig freigesetztes Insulin nach Passage der Leber bzw. Fremdinsulin nach bolusartiger Injektion verteilt. Untersuchungen mit letzterem ergaben einen Wert von $1,13 \text{ l/m}^2$ Körperoberfläche, dieses Volumen ist somit kleiner als das Plasmavolumen.

Exogen zugeführtes, radioaktiv markiertes Insulin zeigt zwischen der 2. und 5. Minute nach bolusartiger Injektion einen Konzentrationsabfall gemäß einer Exponentialfunktion 1. Ordnung, beschrieben durch die Gleichung $y_t = y_0 \cdot e^{-k \cdot t}$. Die Steigung k beträgt im Mittel $0,009 \text{ sek}^{-1}$. Da bei Stimulation der B-Zelle dem Bolus eine weitere Insulinsekretion folgt, legten wir diese Steigung für exogen zugeführtes Insulin auch dem Konzentrationsabfall von endogen freigesetztem Insulin im Rahmen unserer Untersuchungen zugrunde. Wir setzten die Insulinkonzentration zum Zeitpunkt ($=y_t$), den wir 3 Minuten nach Beginn der Insulinfreisetzung wählten, in obige Gleichung ein und erhielten durch Rückwärtsextrapolation die fiktive Anfangskonzentration y_0 , die erreicht würde, wenn die freigesetzte Insulinmenge sich zum Zeitpunkt der Abgabe in die Vena cava inferior nach der Leberpassage bereits im initialen Verteilungsraum verteilt hätte. Dabei kann man davon ausgehen, daß dieser Zeitpunkt 8 Sekunden vor dem Konzentrationsanstieg des Insulins im arteriellen Blut liegt (HEGGLIN et al., 1968; DÖRFLER

WOLFRAM und ZÖLLNER, 1974).

Bei allen Berechnungen wurde die basale Insulinkonzentration von den für die einzelnen Zeitpunkte ermittelten Meßwerten abgezogen.

IV. ERGEBNISSE

Die arteriellen Serumkonzentrationen von Glukose und Insulin sind in Tab. 4 bis 10 zusammengefaßt, Abb. 1 bis 7 zeigen die graphische Darstellung dieser Meßwerte. Aus den einzelnen Kurvenverläufen wurden folgende Parameter bestimmt und in Tab. 3 aufgeführt: basale Insulinkonzentration (b-Ins), Zeitpunkt t-Ins des Anstiegsbeginns der Insulinkonzentration über den Basalspiegel, Steigung d des initialen Anstieges als Maß für die Geschwindigkeit der Insulinfreisetzung in der frühen Phase, Steigung des Abfalls der Insulinkonzentrationen in der frühen Phase (K-Ins), Insulinfreisetzung in die Vena cava inferior in der frühen Phase (Ins-bolus), durchschnittliche Erhöhung der Insulinkonzentrationen über den Basalwert zwischen der 15. und 30. Minute als Maß für die Insulinfreisetzung in der späten Phase (Ins-spät) sowie der Glukoseassimilationskoeffizient k-Glu. Zum Vergleich sind in Tab. 3 die im gleichen Arbeitskreis ermittelten Werte von Gesunden (EISENMANN, 1984) und Patienten mit primärem nicht-insulinabhängigem Diabetes mellitus (PLÖTZ, 1984) gegenübergestellt.

Tabelle 3.

	b-Ins µE/ml	t-Ins sek	d µE/ml/min	Ins-bolus I.E.	Ins-spät µE/ml	K-Ins sek ⁻¹	k-Glu sek ⁻¹
S.W.	50	84	150	2,50	106	0,006	s.Anm.
T.W.	32	84	110	1,32	59	0,0035	3,2
T.G.	25	92	70	0,74	15	0,0035	3,75
O.A.	51	116	134	0,82	45	0,005	1,80
L.W.	18	76	107	0,38	37	0,0045	1,85
D.H.	44	124	50	0,32	0	0,004	1,90
Sch.W.	31	84	12	-	29	-	1,75
Gesund	30-35	64-80	60-150	0,44-0,64	12-35	0,003- -0,006	3,2-4,1
Diabet.	30-47	44-92	0-30	0-0,09	0-54	-	1,2-2,1

Anm.: die arteriellen Meßwerte waren in diesem Fall nicht verwertbar, die gleichzeitig gemessenen venösen Glukosespiegel ergaben eine normale Glukosetoleranz

A. Verlauf der arteriellen Glukosekonzentrationen

3 der untersuchten Patienten (S.W., T.G., T.W.) zeigten bei der intravenösen Glukosebelastung einen normalen k-Wert und somit eine normale Glukosetoleranz, wobei es sich in einem Fall (T.W.) um einen grenzwertig-normalen Befund handelte. Bei den restlichen 4 Patienten mit pathologischem k-Wert (L.W., D.H., Sch.W., O.A.) war mit Ausnahme von Patient Sch.W. eine pathologische Glukosetoleranz bereits früher mittels oraler Glukosebelastung nachgewiesen worden. Die Nüchternkonzentrationen im Serum lagen bei allen diesen Patienten unter 140mg/100ml.

Patienten mit zirrhotischem Umbau der Leber fanden sich in beiden Gruppen (S.W., D.H., O.A.).

B. Verlauf der arteriellen Insulinkonzentrationen

Die basalen Insulinkonzentrationen lagen bei den Patienten mit einer Leberzirrhose deutlich über den Vergleichswerten von Gesunden, während sich die Werte bei den Patienten ohne Leberzirrhose im oder sogar unter dem Normbereich bewegten, eine Abhängigkeit von der Glukosetoleranz ließ sich hierbei nicht erkennen.

Die intravenöse Glukosebelastung führte bei Sch.W., einem 33-jährigen IHC-Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz, nur zu einem angedeuteten Anstieg der Insulinkonzentration über den Basalwert. Bei allen anderen Patienten kam es als Ausdruck einer bolusartigen Insulinfreisetzung zu dem für die frühe Phase typischen Verlauf mit raschem Anstieg und, nach Erreichen eines Maximums, zunächst rascherem, dann langsamerem Abfall. Dabei zeigten die einzelnen Kurvenverläufe z.T. deutliche Unterschiede sowohl untereinander wie auch im Vergleich mit denjenigen von Normalpersonen.

Der Anstiegsbeginn der Insulinkonzentrationen bewegte sich nur in einem Fall (L.W.) genau in dem Bereich der gesunden Kontrollgruppe, eine signifikante Verzögerung zeigte sich jedoch lediglich bei 2 Patienten mit Leberzirrhose und pathologischer Glukosetoleranz. Die Steilheit des initialen Konzentrationsanstieges war lediglich bei D.H., einem Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz, verlangsamt. Ein Vergleich der Zeitpunkte der Konzentrationsmaxima als weiteres Maß für die Geschwindigkeit der In-

sulinausschüttung erschien dagegen nicht sinnvoll, da bei einigen Untersuchungen (S.W., T.W., D.H.) das eigentliche Maximum in dem Zeitraum zu vermuten ist, wo keine Serumproben gewonnen werden konnten. Die Berechnung der in der frühen Phase in die Vena cava inferior freigesetzten Insulinmenge erfolgte nach der auf Seite 25 beschriebenen Methode. Voraussetzung für die Vergleichbarkeit mit den Normalwerten ist eine vergleichbare Eliminationsgeschwindigkeit des freigesetzten Insulins bei unseren Patienten und den Normalpersonen, was bei allen unseren Untersuchungen erfüllt war, wie aus den K-Ins-Werten (s.Tab.3) ersichtlich ist. Die Werte liegen allerdings unter der Eliminationskonstanten von exogen zugeführtem Insulin, vermutlich infolge einer dem initialen Insulinbolus sich anschließenden langsamen Insulinfreisetzung. Während bei Patient Sch.W. eine Berechnung aufgrund des ungenügenden Konzentrationsanstieges nicht möglich war, zeigte die für die frühe Phase berechnete Insulinfreisetzung bei den restlichen Patienten eine weite Streuung mit Werten sowohl über wie auch unter dem Normbereich, der sich zwischen 0,44 und 0,64 I.E. bewegt. Eine normale Glukosetoleranz ging dabei mit einer erhöhten Insulinabgabe in die Vena cava inferior einher (S.W., T.W., T.G.), wobei dieses Verhalten bei vorliegender Leberzirrhose (S.W.) am ausgeprägtesten war. In der Gruppe der Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz fand sich lediglich bei gleichzeitigem Vorliegen einer Leberzirrhose (O.A.) ein erhöhter Wert, während bei den restlichen Patienten dieser Gruppe (Sch.W., L.W., D.H.) die Insulinabgabe in die Vena cava inferior subnormal war. Bei zuletzt genanntem Patient ist wie bei Patient O.A. eine Leberzirrhose bekannt.

Als Maß für die Insulinfreisetzung in der späten Phase wurde die durchschnittliche Erhöhung der Insulinkonzentrationen über den Basalwert zwischen der 15. und 30. Minute herangezogen, bei einigen Patienten aufgrund fehlender Serumproben nur bis zur 25. bzw. 20. Minute. Ein der frühen Phase analoges Verhalten zeigte dabei nur ein Teil der untersuchten Patienten: erhöhter Wert bei S.W., T.W. und O.A., erniedrigter Wert bei D.H. Im Gegensatz hierzu fand sich bei 2 Patienten mit pathologischer Glukosetoleranz (L.W. und Sch.W.), die in der frühen Phase mit einer verminderten In-

sulinfreisetzung reagiert hatten, für die späte Phase ein normaler (Sch.W.) bzw. gering erhöhter Wert (L.W.). Diese Insulinkonzentrationen reichen offensichtlich jedoch nicht aus, die Glukosetoleranz zu normalisieren, was auch für die in der späten Phase erhöhten Insulinkonzentrationen bei Patient O.A. gilt. Ein abweichendes Verhalten in Form einer normalen Spätphase bei vorangegangener erhöhter Insulinfreisetzung in der frühen Phase fand sich außerdem bei Patient T.G.

V. DISKUSSION

Nach intravenöser Zufuhr von Glukose und Sulfonylharnstoffen kommt es zu einer raschen Insulinfreisetzung (sog. frühe Phase), gefolgt von einer kontinuierlichen Sekretion (sog. späte Phase). Die frühe Phase hat sich dabei als sehr sensitiver Parameter der endokrinen Pankreasfunktion erwiesen, wie die signifikante Verminderung der Insulinfreisetzung nach Glibornuridapplikation bei Patienten mit chronischer Pankreatitis verdeutlicht (DÖRFLER und ZÖLLNER, 1975). Aussagen über die frühe Phase sind nur dann möglich, wenn der Ort der Blutentnahme möglichst nahe am Pankreas liegt. Bei Insulinbestimmungen in einer peripheren Vene hat das Blut bereits Leber, Lunge sowie periphere Kapillargebiete passiert. Damit beeinflussen mehrere Variablen den Verlauf der Insulinkonzentrationen. Bei der von uns durchgeführten arteriellen Blutentnahme hat das sezernierte Insulin noch nicht das Kapillargebiet in der Peripherie, einen wichtigen Wirkungsort, durchflossen. Wegen bereits erfolgter Leber- und Lungenpassage sind die arteriellen Konzentrationen zwar niedriger als im Pfortaderblut, jedoch zeigen Konzentrationsänderungen in diesen beiden Entnahmegebieten eine weitaus bessere Übereinstimmung als zwischen Pfortaderblut und peripherem Venenblut (BERGER et al., 1973; KRAAS et al., 1974). Darüberhinaus erlaubt die von uns durchgeführte kontinuierliche Blutentnahme die Erfassung schneller Konzentrationsänderungen, eine wichtige Voraussetzung für die von DÖRFLER et al. (1977) entwickelte Methode zur quantitativen Bestimmung der in der frühen Phase in die Vena cava inferior freigesetzten Insulinmenge. Zwar bleibt hierbei der während der ersten Leberpassage gebundene Anteil des aus dem Pankreas sezernierten Insulins, der bei

Gesunden 40 bis 60% beträgt und mit steigender portaler Insulinkonzentration noch zunimmt (KAPLAN und MADISON, 1959; OOMS, BRUNNEN-GRÄBER und FRANCKSON, 1969), unberücksichtigt. Für diagnostische Zwecke genügt es jedoch häufig, die bei verschiedenen Krankheitsbildern errechnete Insulinfreisetzung in die Vena cava inferior mit derjenigen von Normalpersonen zu vergleichen, um hieraus dann entsprechende Rückschlüsse auf die Insulinausschüttung aus dem Pankreas zu ziehen. Bei Lebererkrankungen ist allerdings zu bedenken, daß die Insulinextraktion durch eine geschädigte Leber erniedrigt ist, so daß die unter diesen Umständen errechnete Insulinfreisetzung in die Vena cava inferior nicht unbedingt das entsprechende Sekretionsverhalten des Pankreas widerspiegelt. Erhöhte periphere Insulinkonzentrationen können hierbei auch aus einer normalen oder gar erniedrigten Insulinsekretion aus dem Pankreas resultieren.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen sollten zur Klärung der Pathogenese des Diabetes mellitus im Verlauf einer IHC beitragen. Bezüglich der Entstehung einer gestörten Glukosetoleranz, wie sie bei bis zu 80% der IHC-Patienten auftritt, werden in erster Linie 3 pathogenetische Mechanismen diskutiert: Schädigung des Inselzellorgans durch Eisenablagerungen und/oder Pankreasfibrose mit hieraus resultierender Störung der endokrinen Funktion (FINCH und FINCH, 1955; STOCKS und POWELL, 1973), gleichzeitige Vererbung zweier genetischer Defekte (BALCERZAK, MINTZ und WESTERMAN, 1968; BIERENS DE HAAN et al., 1973; STROHMEYER et al., 1976) sowie verminderte Insulinempfindlichkeit bei Leberschaden (CONN et al., 1969; STOCKS und POWELL, 1973). Unsere Untersuchungen zeigen, daß Patienten mit einer IHC auf eine intravenöse Glukoseinfusion (0,5 g/kg KG über 3 min) in der frühen Phase eine unterschiedliche Insulinfreisetzung in die Vena cava inferior aufweisen. Dabei zeigten Patienten mit normaler Glukosetoleranz erhöhte Werte, am ausgeprägtesten bei gleichzeitigem Vorliegen einer Leberzirrhose. Dagegen fand sich bei den Patienten mit gestörter Glukosetoleranz - mit Ausnahme eines Patienten mit allerdings gleichzeitig vorliegender Leberzirrhose (Patient O.A.) - eine im Vergleich mit Normalpersonen verminderte Insulinfreisetzung in die Vena cava inferior, der unter Berücksichtigung der bekanntlich verminderten Insulinex-

traktion durch die geschädigte Leber eine noch ausgeprägtere Einschränkung der Insulinsekretion aus dem Pankreas zugrunde liegen dürfte. Unter diesem Gesichtspunkt ist auch im Falle des Patienten O.A., dem einzigen Patienten mit geringgradig oberhalb der Norm liegender Insulinfreisetzung in die Vena cava inferior bei gleichzeitig gestörter Glukosetoleranz, höchstens eine normale oder gar erniedrigte Insulinsekretion aus dem Pankreas anzunehmen. In jedem Fall liegt jedoch eine im Verhältnis zu den erhöhten Glukosespiegeln insuffiziente Insulinabgabe an die Peripherie vor.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch mehrere Arbeitsgruppen bei der Untersuchung der peripher-venösen Insulinkonzentrationen nach oraler oder intravenöser Glukosezufuhr (BALCERZAK, MINTZ und WESTERMAN, 1968; DYMOCK et al., 1972; STOCKS und POWELL, 1973; ROWE et al., 1977; OEHLER, BLEYL und MATTHES, 1978; NIEDERAU et al., 1984).

In Übereinstimmung mit STOCKS und POWELL (1973) sowie NIEDERAU et al. (1984) sind wir aufgrund unserer Befunde der Ansicht, daß einer Insulinresistenz infolge einer Leberschädigung bei der Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung im Rahmen einer IHC eine zentrale Bedeutung zukommt. Chronische Lebererkrankungen, insbesondere Zirrhosen verschiedenster Genese, gehen bekanntlich überdurchschnittlich häufig mit erhöhten basalen und postprandialen Insulinkonzentrationen bei normaler oder gestörter Glukosetoleranz einher (MEGYESI, SAMOLS und MARKS, 1967; CONN et al., 1969; CREUTZFELD, SICKINGER und FRERICHS, 1970; STOCKS und POWELL, 1973). Die Ursache dieser Insulinresistenz ist letztlich noch nicht geklärt, diskutiert werden u.a. zirkulierende Insulinantagonisten wie Synalbumine (VALLANCE-OWEN, 1962) oder erhöhte Konzentrationen von freien Fettsäuren (RANDLE, HALES und GARLAND, 1963; STORMONT, MACKIE und DAVIDSON, 1961), Glukagon oder Wachstumshormon (SHERWIN, JOSHI und HENDLER, 1974; MARCO et al., 1973; CONN und DAUGHADAY, 1970; WALKER, PETERSON und UNGER, 1974; UNGER und ORCI, 1975; PASSA et al., 1977; MUGGEO et al., 1979) sowie eine verminderte hepatische Glukoseverwertung durch eine reduzierte Anzahl funktionstüchtiger Hepatozyten, intrazelluläre Ansammlung von Eisen, insbesondere bei IHC (NIEDERAU et al., 1984), oder portalsystemische Kurzschlußverbindungen mit Umgehung des Leberparenchyms (CONN et al., 1969). Aufgrund neuerer Befunde mit Nachweis einer verminderten zellulären Insulinbindung ver-

schiedener Gewebe wird ein Defekt im Bereich der Zielorgane des Insulins in Form einer verminderten Anzahl von Insulinrezeptoren an der Zelloberfläche angenommen, wobei von einigen Autoren zusätzlich noch ein sog. Postrezeptordefekt, insbesondere im Bereich der Leber, postuliert wird (GRECO et al., 1979; PINIEWSKA et al., 1981; BLEI et al., 1982; OLEFSKY, 1982). Die hieraus resultierende verminderte Insulinelimination spielt nach diesen Befunden eine wichtige Rolle bei der Genese des peripheren Hyperinsulinismus im Gefolge von Lebererkrankungen. Darüberhinaus ist jedoch auch, zumindest in frühen Stadien, eine gesteigerte Insulinsekretion aus dem Pankreas anzunehmen (RIGGIO et al., 1982; IWASAKI et al., 1978). Vergleicht man die von uns untersuchten Patienten mit entsprechenden Leberveränderungen, d.h. mit und ohne zirrhotischen Umbau, miteinander, so zeigt sich, daß in beiden Gruppen eine normale Glukosetoleranz mit einer deutlich höheren Insulinabgabe an die Peripherie einhergeht. Dieser Befund spricht ebenso wie die Tatsache, daß IHC-Patienten mit einer Leberzirrhose in einem deutlich höheren Prozentsatz mit einer diabetischen Stoffwechsellage belastet sind als Patienten mit Leberzirrhosen anderer Genese, dafür, daß einer Einschränkung der Insulinsekretion aus dem Inselorgan eine zusätzliche pathogenetische Bedeutung zukommt. Als Ursache hierfür werden in erster Linie eine funktionelle oder morphologische Schädigung des Inselorgans durch Eisenablagerungen oder fortschreitende Pankreasfibrose (FINCH und FINCH, 1955; STOCKS und POWELL, 1973), altersbedingte Einschränkung der Insulinsekretion (WAGNER et al., 1977), Erschöpfung des Inselorgans durch anhaltende Überbeanspruchung (OEHLER, BLEYL und MATTHES, 1978) sowie genetische Determinierung im Sinne eines primären nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus diskutiert (BALCERZAK, MINTZ und WESTERMAN, 1968; BIERENS DE HAAN et al., 1973; SADDI und FEINGOLD, 1974; STROHMAYER et al., 1976). Bezüglich letzterem fanden DYMOCK et al. (1972) in der Verwandtschaft 1. Grades von IHC-Patienten mit einer diabetischen Stoffwechsellage eine ähnlich hohe Diabetesbelastung wie sie unter den Verwandten 1. Grades von Patienten mit primärem nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus zu beobachten ist, in den Untersuchungen von BALCERZAK et al. (1963) lag sie sogar noch deutlich darüber. Diese Ergebnisse konnten STOCKS und POWELL (1973) dagegen

nicht bestätigen. Auch in unserem Patientenkollektiv ließ sich in der Verwandtschaft derjenigen IHC - Patienten mit gestörter Glukosetoleranz, wo eine ausreichende Familienanamnese erhoben werden konnte, keine erhöhte Diabetesfrequenz eruieren. Zwar zeigte ein Teil unserer IHC - Patienten mit gestörter Glukosetoleranz im peripheren Insulinprofil Veränderungen, wie sie häufig bei Patienten mit primärem nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus nachweisbar sind: eine verminderte und auch verzögerte Insulinfreisetzung in der frühen Phase sowie normale bis erhöhte, im Verhältnis zu den erhöhten Glukosespiegeln jedoch inadäquate Insulinkonzentrationen in der späten Phase als Ausdruck einer defekten Insulinsekretion in beiden Phasen. Derartige Veränderungen sind jedoch nicht spezifisch für den primären nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus, vielmehr lassen sie sich z.B. auch bei Patienten mit einem Diabetes mellitus im Rahmen einer chronischen Pankreatitis nachweisen, wo die progrediente Organfibrose zu einer defekten Insulinsekretion führt (ANDERSON et al., 1970; JOFFE et al., 1968; DÖRFLER und ZÖLLNER, 1975; EISENMANN, 1984). Aufgrund der ähnlichen morphologischen Veränderungen ist auch bei der IHC eine hierdurch bedingte Beeinträchtigung der Insulinsekretion zu diskutieren, darüberhinaus ist auch ein direkter Einfluß der Eisenablagerungen in den B - Zellen auf deren Insulinsekretion denkbar (FINCH und FINCH, 1955; STOCKS und POWELL, 1973).

Zusammenfassend kann aus unseren Untersuchungen gefolgert werden, daß ein im Verlauf einer IHC sich entwickelnder Diabetes mellitus wahrscheinlich multifaktoriell bedingt ist, wobei einer Insulinresistenz im Rahmen der Leberschädigung in Form von Siderose, Fibrose und Zirrhose vermutlich eine zentrale Bedeutung zukommt. Darüberhinaus sind aber noch zusätzliche Faktoren zu fordern, die zu einer Einschränkung der Insulinsekretion aus dem Pankreas führen. Aufgrund unserer Untersuchungen ist jedoch nicht zu entscheiden, ob ein genetisch bedingter Sekretionsdefekt wie bei primärem nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus oder eine Schädigung des endokrinen Pankreas durch Siderose oder Fibrose im Einzelfall von größerer Bedeutung ist. Unter Umständen spielen auch altersbedingte Veränderungen des Pankreas oder Erschöpfung des Inselorgans unter anhaltender Überbeanspruchung eine zusätzliche Rolle.

VI. Tabellarische und graphische Darstellung der Messwerte

Tabelle 4 . Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. 1 (S.H.)

Zeit		Insulin [µJ/ml]	Glukose [mg/100ml]	Zeit		Insulin [µJ/ml]	Glukose [mg/100ml]
[min]	[sec]			[min]	[sec]		
L1		39	-	4	34-32	234	-
L2		40	-	4	32-40	300	-
0	00-08	41	-	4	40-48	234	-
0	08-16	53	-	4	48-56	224	-
0	16-24	47	-	4	56-64	240	-
0	24-32	60	-	5	04-12	251	-
0	32-40	43	-	5	12-20	190	-
0	40-48	53	-	5	20-28	172	-
0	48-56	53	-	5	28-36	194	-
0	56-64	44	-	5	36-44	215	-
1	04-12	45	-	5	44-52	239	-
1	12-20	-	-	5	52-60	-	-
1	20-28	52	-	6	00-08	-	-
1	28-36	60	-	6	08-16	184	-
1	36-44	30	-	6	16-24	131	-
1	44-52	-	-	6	24-32	140	-
1	52-60	-	-	6	32-40	180	-
2	00-08	-	-	6	40-48	120	-
2	08-16	109	-	6	48-56	146	-
2	16-24	134	-	6	56-64	-	-
2	24-32	126	-	7	30-40	170	-
2	32-40	206	-	8	00-10	172	-
2	40-48	-	-	8	30-40	140	-
2	48-56	-	-	9	00-10	148	-
2	56-64	270	-	9	30-40	162	-
3	04-12	-	-	10	00-10	157	-
3	12-20	-	-	11	00-10	142	-
3	20-28	250	-	12	00-10	170	-
3	28-36	-	-	13	00-10	148	-
3	36-44	-	-	14	00-10	146	-
3	44-52	-	-	15	00-10	200	-
3	52-60	239	-	17	00-10	147	-
4	00-08	276	-	20	00-10	129	-
4	08-16	-	-	25	00-10	170	-
4	16-24	247	-	30	00-10	135	-

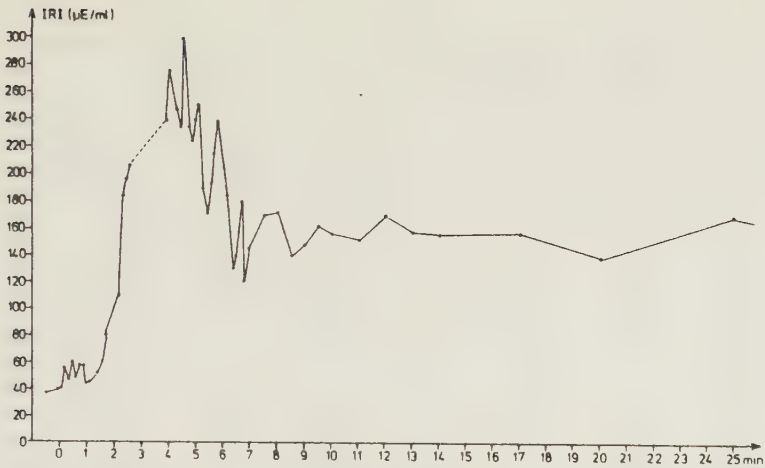


Abb. 1. Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 1 (S.W.)

Tabelle 5 . Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum
bei Untersuchung Nr. 2 (P.M.)

Zeit		Insulin [μ E/ml]	Glukose [mg/100ml]	Zeit		Insulin [μ E/ml]	Glukose [mg/100ml]
[min]	[sec]			[min]	[sec]		
	L1	30	20	4	24-32	156	530
	L2	34	20	4	32-40	170	500
0	0-03	30	100	4	40-48	130	560
0	03-16	23	90	4	48-56	148	500
0	16-24	31	90	4	56-64	135	460
0	24-32	-	-	5	04-12	133	450
0	32-40	-	-	5	12-20	-	-
0	40-48	-	-	5	20-28	-	-
0	48-56	-	-	5	28-36	132	450
0	56-64	34	200	5	36-44	129	410
1	04-12	-	-	5	44-52	105	480
1	12-20	-	-	5	52-60	111	460
1	20-28	34	400	6	00-08	113	460
1	28-36	-	-	6	08-16	105	480
1	36-44	75	430	6	16-24	102	450
1	44-52	29	430	6	24-32	-	-
1	52-60	103	520	6	32-40	95	460
2	00-08	100	500	6	40-48	124	470
2	08-16	129	560	6	48-56	100	450
2	16-24	126	540	6	56-64	114	460
2	24-32	142	630	7	30-40	111	450
2	32-40	143	-	8	00-10	92	480
2	40-48	-	-	8	30-40	73	450
2	48-56	-	-	9	00-10	81	430
2	56-64	127	300	9	30-40	103	370
3	04-12	132	320	10	00-10	92	410
3	12-20	135	780	11	00-10	87	330
3	20-28	124	760	12	00-10	92	350
3	28-36	141	680	13	00-10	117	360
3	36-44	141	620	14	00-10	106	360
3	44-52	143	590	15	00-10	92	350
3	52-60	171	540	17	00-10	35	320
4	00-08	152	500	20	00-10	39	330
4	08-16	173	520	25	00-10	39	280
4	16-24	175	530	30	00-10	-	-



Abb. 2. Arterielle Glukosespiegel nach i.v. Infusion von 0,5 g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 2 (T.W.)

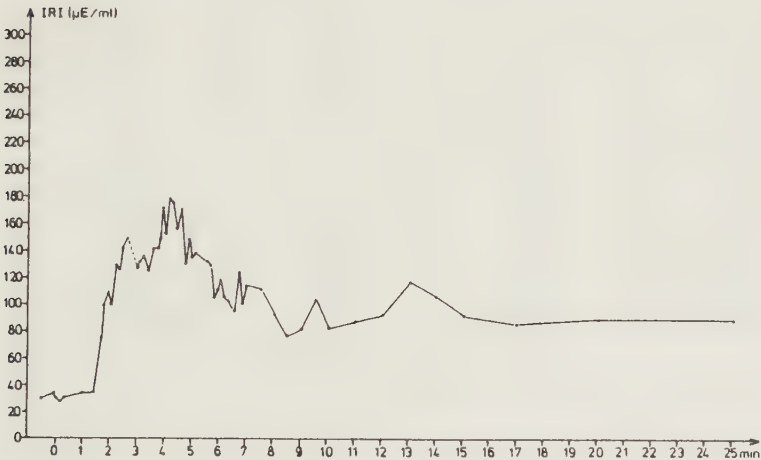


Abb. 2a. Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5 g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 2 (T.W.)

Tabelle 6 . Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum
bei Untersuchung Nr. 3 (T.G.)

Zeit		Insulin [µE/ml]	Glukose [mg/100ml]	Zeit		Insulin [µE/ml]	Glukose [mg/100ml]
[min]	[sec]			[min]	[sec]		
L1		26	90	4	24-32	31	330
L2		20	30	4	32-40	37	410
C	00-08	23	90	4	40-43	32	360
C	03-16	22	100	4	43-56	73	350
C	16-24	18	100	4	56-64	-	-
C	24-32	23	130	5	04-12	-	-
C	32-40	28	130	5	12-20	-	-
C	40-43	26	220	5	20-23	57	360
C	43-56	24	260	5	28-36	56	350
C	56-64	20	270	5	36-44	62	310
1	04-12	24	310	5	44-52	60	330
1	12-20	30	330	5	52-60	42	300
1	20-28	29	290	6	00-08	56	320
1	28-36	23	330	6	08-16	51	320
1	36-44	44	370	6	16-24	31	340
1	44-52	47	500	6	24-32	57	320
1	52-60	61	470	6	32-40	69	270
2	00-08	54	460	6	40-48	73	230
2	08-16	-	-	6	48-56	37	290
2	16-24	61	310	6	56-64	70	300
2	24-32	71	500	7	30-40	56	270
2	32-40	101	540	3	00-10	50	230
2	40-48	94	520	3	30-40	45	230
2	48-56	37	600	9	00-10	62	270
2	56-64	30	660	9	30-40	54	260
3	04-12	92	570	10	00-10	50	220
3	12-20	106	530	11	10-10	54	230
3	20-28	121	490	12	00-10	54	250
3	28-36	95	480	13	00-10	45	210
3	36-44	106	420	14	00-10	37	130
3	44-52	92	400	15	00-10	42	200
3	52-60	92	400	17	00-10	43	210
4	00-08	102	320	20	00-10	30	170
4	08-16	34	330	25	00-10	42	160
4	16-24	103	350	30	00-10	43	-

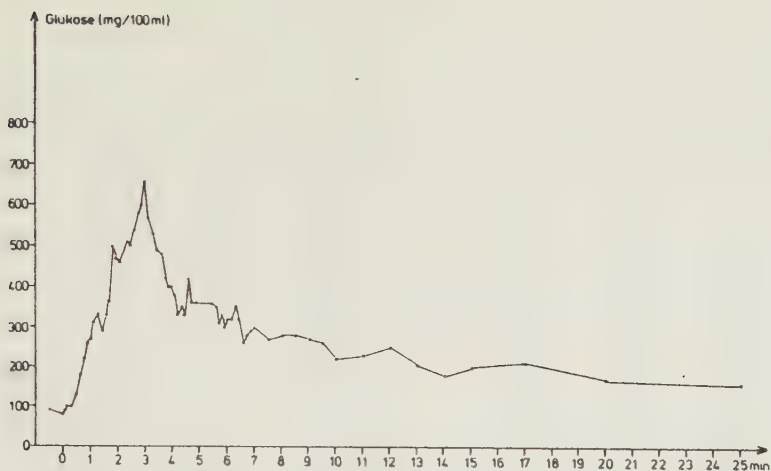


Abb. 3. Arterielle Glukosespiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 3 (T.G.)

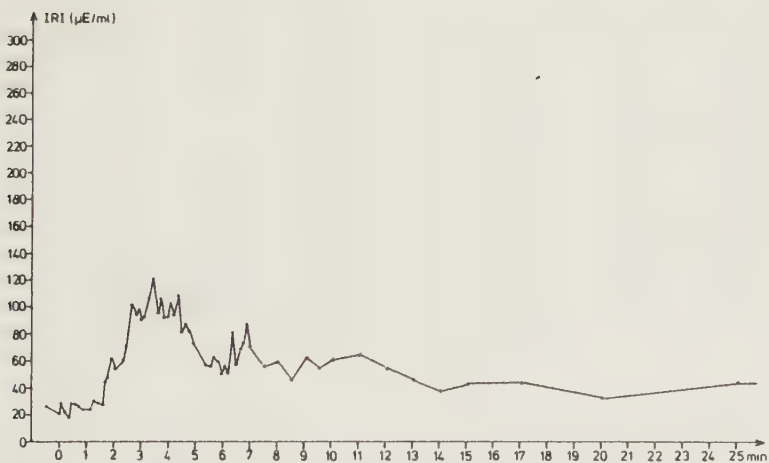


Abb. 3a. Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 3 (T.G.)

Tabelle 7 . Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. 4 (F.F.)

Zeit		Insulin [μ U/ml]	Glukose [mg/100ml]	Zeit		Insulin [μ U/ml]	Glukose [mg/100ml]
[min]	[sec]			[min]	[sec]		
51		44	120	4	24-32	94	460
2		46	120	4	32-40	103	500
0	00-08	60	30	4	40-43	103	-
0	03-16	64	30	4	43-56	110	490
0	16-24	59	100	4	56-64	103	430
0	24-32	74	120	5	04-12	142	470
0	32-40	66	270	5	12-20	114	430
0	40-43	62	500	5	20-23	110	450
0	43-56	74	540	5	23-36	136	-
0	56-64	56	740	5	36-44	113	430
1	04-12	35	650	5	44-52	114	460
1	12-20	56	650	5	52-60	-	460
1	20-23	43	670	6	00-03	39	-
1	23-36	55	700	6	03-16	33	460
1	36-44	47	630	6	16-24	24	430
1	44-52	46	640	6	24-32	24	470
1	52-60	62	660	6	32-40	39	450
2	00-03	115	610	6	40-43	35	430
2	03-16	146	700	6	43-56	74	420
2	16-24	121	700	6	56-64	30	470
2	24-32	130	630	7	30-40	33	410
2	32-40	117	720	3	00-10	60	400
2	40-43	94	720	3	30-40	73	420
2	43-56	144	300	9	00-10	86	430
2	56-64	214	670	9	30-40	75	320
3	04-12	164	660	10	00-10	53	330
3	12-20	152	550	11	00-10	31	380
3	20-23	143	430	12	00-10	33	320
3	23-36	130	530	13	00-10	102	330
3	36-44	165	500	14	00-10	103	-
3	44-52	109	-	15	00-10	106	350
3	52-60	133	530	17	00-10	35	320
4	00-08	132	450	20	00-10	24	340
4	03-16	-	-	25	00-10	100	320
4	16-24	-	-	30	00-10	-	-

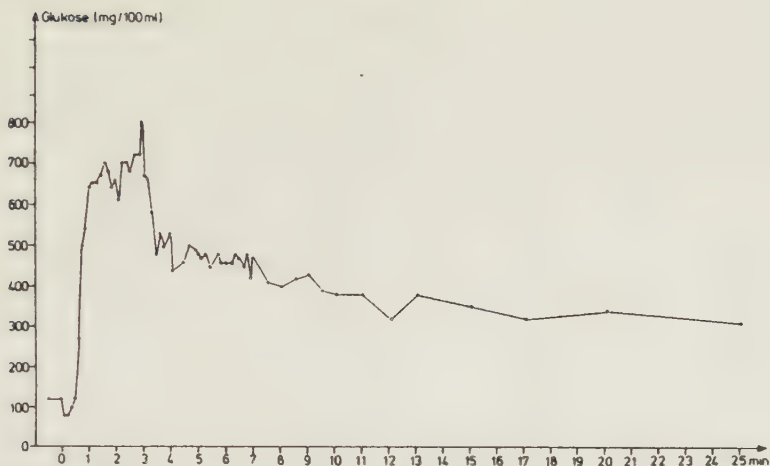


Abb. 4. Arterielle Glukosespiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 4 (O.A.)

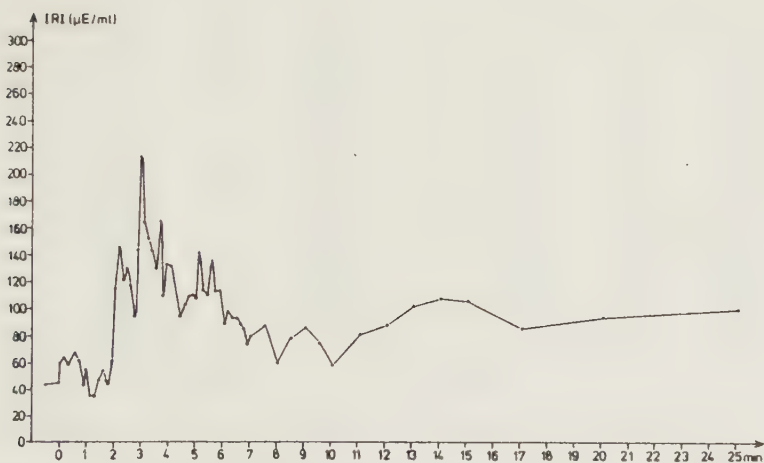


Abb. 4a. Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 4 (O.A.)

Tabelle 8 . Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. 5 (A.A.)

Zeit			Zeit		
[min]	[sec]	Insulin [μE/ml]	[min]	[sec]	Insulin [μE/ml]
Glukose [mg/100ml]			Glukose [mg/100ml]		
L1		15	4	24-32	66
L2		21	4	32-40	67
0	00-03	17	4	40-48	45
0	03-16	15	4	48-56	53
0	16-24	17	4	56-64	42
0	24-32	-	5	04-12	-
0	32-40	-	5	12-20	-
0	40-48	-	5	20-28	-
0	48-56	23	5	28-36	46
0	56-64	22	5	36-44	56
1	04-12	14	5	44-52	60
1	12-20	15	5	52-60	43
1	20-28	56	6	00-08	51
1	28-36	50	6	08-16	55
1	36-44	62	6	16-24	61
1	44-52	61	6	24-32	49
1	52-60	71	6	32-40	43
2	00-08	96	6	40-48	41
2	08-16	62	6	48-56	50
2	16-24	53	6	56-64	52
2	24-32	-	7	30-40	39
2	32-40	-	8	00-08	35
2	40-48	-	3	30-40	34
2	48-56	54	9	00-10	55
2	56-64	58	9	30-40	59
3	04-12	65	10	00-10	42
3	12-20	67	11	00-10	41
3	20-28	59	12	00-10	41
3	28-36	71	13	00-10	65
3	36-44	63	14	00-10	40
3	44-52	67	15	00-10	46
3	52-60	35	17	00-10	48
4	00-08	78	20	00-10	52
4	08-16	56	25	00-10	64
4	16-24	59	30	00-10	67

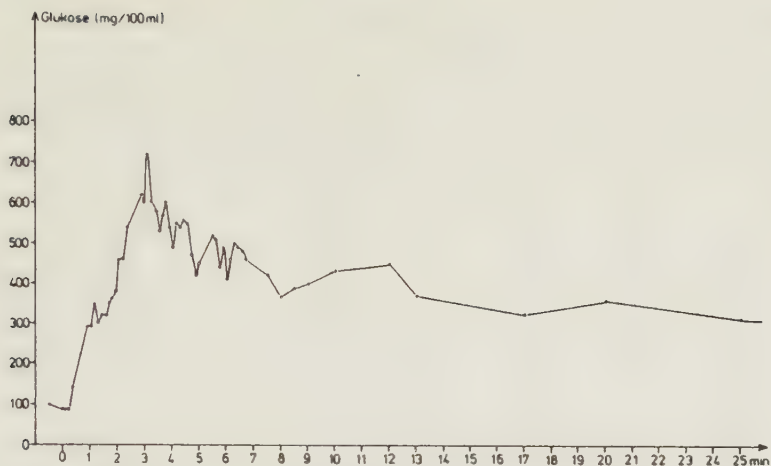


Abb. 5. Arterielle Glukosespiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 5 (L.W.)

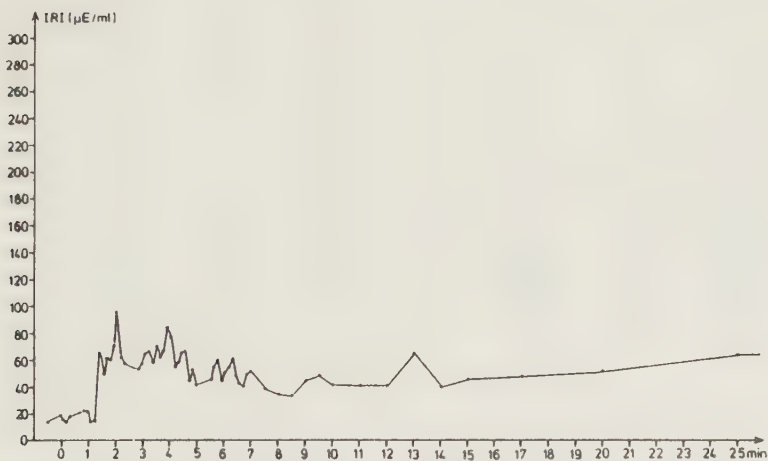


Abb. 5a. Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 5 (L.W.)

Tabelle 9 . Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum
bei Untersuchung Nr. 6 (D.H.)

Zeit		Insulin	Glukose	Zeit		Insulin	Glukose
[min]	[sec]	[μ E/ml]	[mg/100ml]	[min]	[sec]	[μ E/ml]	[mg/100 ml]
	L1	45	30	4	24-32	64	430
	L2	46	30	4	32-40	79	420
0	00-03	45	30	4	40-43	73	430
0	03-16	40	30	4	49-56	75	420
0	16-24	37	100	4	56-64	34	420
0	24-32	33	100	5	04-12	31	430
0	32-40	-	150	5	12-20	66	420
0	40-43	39	130	5	20-28	65	390
0	43-56	42	130	5	28-36	-	-
0	56-64	23	230	5	36-44	-	-
1	04-12	31	230	5	44-52	-	-
1	12-20	-	-	5	52-60	-	-
1	20-23	-	-	6	00-03	-	-
1	23-36	-	-	6	03-16	77	330
1	36-44	35	310	6	16-24	62	350
1	44-52	41	300	6	24-32	64	360
1	52-60	47	33	6	32-40	52	360
2	00-03	42	470	6	40-43	57	350
2	03-16	66	440	6	43-56	49	360
2	16-24	67	500	6	56-64	49	370
2	24-32	61	530	7	30-40	50	340
2	32-40	74	-	8	00-10	54	330
2	40-43	-	550	3	30-40	46	350
2	43-56	-	-	9	00-10	48	340
2	56-64	-	-	9	30-40	60	340
3	04-12	31	570	10	00-10	54	340
3	12-20	72	530	11	00-10	53	340
3	20-28	36	550	12	00-10	62	330
3	28-36	87	520	13	00-10	49	330
3	36-44	94	510	14	00-10	54	330
3	44-52	37	510	15	00-10	40	300
3	52-60	89	460	17	00-10	39	270
4	00-03	36	470	20	00-10	37	230
4	03-16	36	450	25	00-10	-	-
4	16-24	33	450	30	00-10	-	-

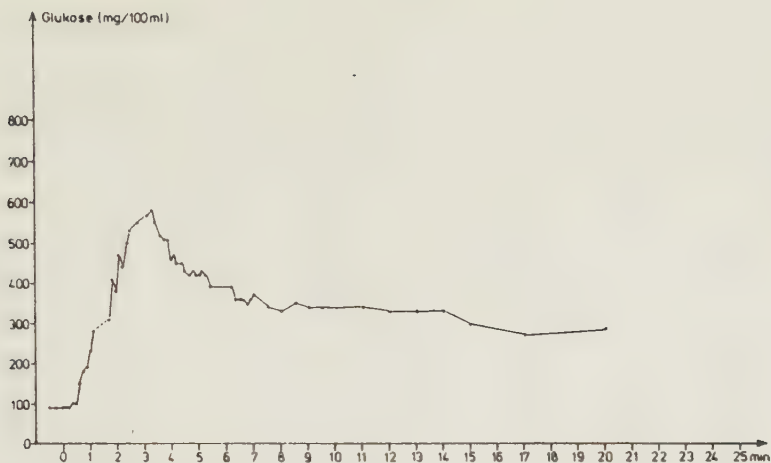


Abb. 6 . Arterielle Glukosespiegel nach i.v. Infusion von 0,5 g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 6 (D.H.)

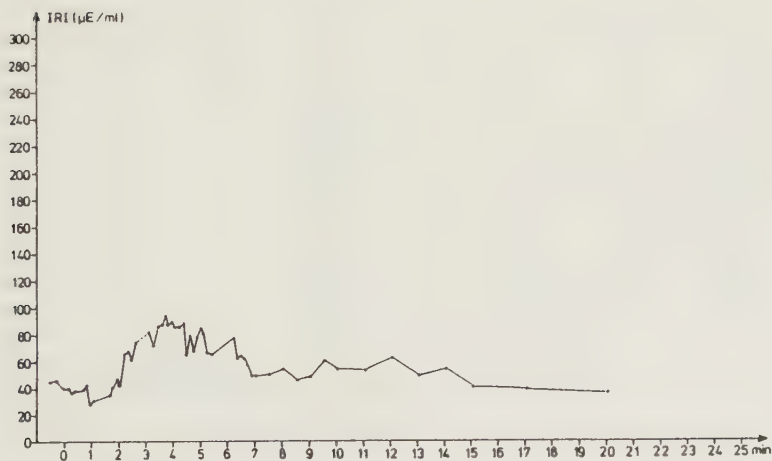


Abb. 6a . Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5 g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 6 (D.H.)

Tabelle 10 . Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum
bei Untersuchung Nr. 7 (Sch. I.)

Zeit		Insulin [µE/ml]	Glukose [mg/100ml]	Zeit		Insulin [µE/ml]	Glukose [mg/100ml]
[min]	[sec]			[min]	[sec]		
	L1	32	120	4	24-32	56	470
	L2	31	120	4	32-40	52	430
0	00-03	22	120	4	40-48	50	420
0	03-16	32	120	4	48-56	42	420
0	16-24	23	270	4	56-64	32	420
0	24-32	29	350	5	04-12	32	470
0	32-40	33	370	5	12-20	32	470
0	40-48	28	350	5	20-28	40	470
0	48-56	26	400	5	28-36	50	450
0	56-64	33	450	5	36-44	51	420
1	04-12	37	450	5	44-52	51	450
1	12-20	32	470	5	52-60	55	460
1	20-28	32	440	6	00-08	32	450
1	28-36	45	440	6	08-16	39	450
1	36-44	33	450	6	16-24	39	450
1	44-52	39	470	6	24-32	45	430
1	52-60	41	430	6	32-40	-	-
2	00-08	43	490	6	40-48	-	-
2	08-16	36	500	6	48-56	-	-
2	16-24	44	500	6	56-64	-	-
2	24-32	42	490	7	30-40	46	400
2	32-40	45	510	8	00-10	52	390
2	40-48	40	570	3	30-40	43	400
2	48-56	58	630	9	00-10	40	390
2	56-64	-	-	9	30-40	42	390
3	04-12	-	-	10	00-10	45	330
3	12-20	52	600	11	00-10	41	370
3	20-28	52	590	12	00-10	42	350
3	28-36	52	590	13	00-10	60	350
3	36-44	50	540	14	00-10	54	350
3	44-52	58	510	15	00-10	50	330
3	52-60	54	500	17	00-10	56	340
4	00-08	52	500	20	00-10	55	330
4	08-16	53	510	25	00-10	-	-
4	16-24	50	490	30	00-10	-	-

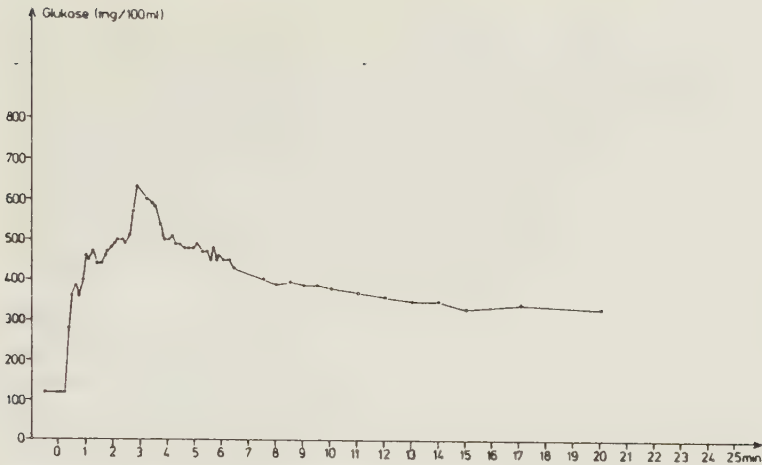


Abb. 7 . Arterielle Glukosespiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 7 (Sch.W.)

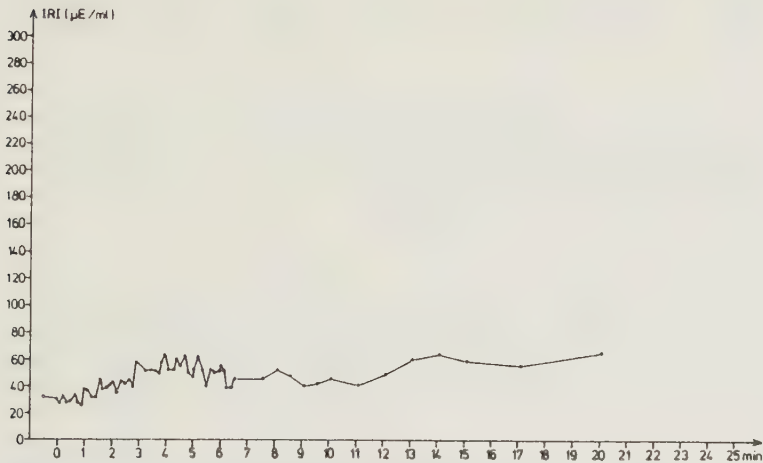


Abb. 7a . Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 7 (Sch.W.)

VII. ANHANG

Neben den Patienten mit einer idiopathischen Hämochromatose haben wir noch jeweils einen Patienten mit einer chronischen Pankreatitis - in Ergänzung zu früheren diesbezüglichen Untersuchungen aus dem gleichen Arbeitskreis (DÖRFLER und ZÖLLNER, 1975; EISENMANN, 1984) - sowie mit chronischem Alkoholabusus einer intravenösen Glukosebelastung unterzogen, um aus dem Verlauf der arteriellen Insulinkonzentrationen Rückschlüsse auf die unter diesen Umständen vorliegende Inselzellfunktion ziehen zu können.

Die Methodik entsprach dem Vorgehen, wie es bei den Untersuchungen der IHC-Patienten geschildert wurde (siehe unter III., Seite 21). Die arteriellen Glukose- und Insulinkonzentrationen der beiden Untersuchungen sind in Tab. 12 und 13 aufgeführt, Abb. 8 und 9 zeigen deren graphische Darstellung. In Tab. 11 sind die wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Kurvenverläufe aufgelistet.

Tab. 11 (Abkürzungen s.S.26)

	b-Ins µE/ml	t-Ins sek	d µE/ml/min	Ins-bolus I.E.	Ins-spät µE/ml	K-Ins sek ⁻¹	k-Glu sek ⁻¹
S.S.	23	-	-	-	9	-	-
O.W.	35	60	250	2,60	75	0,0023	3,75

Anm.: bei Patient S.S. war eine verwertbare Bestimmung der arteriellen Glukosespiegel aufgrund eines Defektes des verwendeten Autoanalyser nicht möglich, ein Diabetes mellitus war bei diesem Patienten bereits bekannt.

A. Chronische Pankreatitis

Bei Patient S.S., einem 44-jährigen Mann, war seit 6 Jahren eine chronische Pankreatitis mit Kalzifizierungen auf dem Boden eines langjährigen Alkoholabusus bekannt. 1 Jahr vor der jetzigen Untersuchung war bereits ein manifester Diabetes mellitus diagnostiziert worden.

Auf die intravenöse Glukoseinfusion zeigte sich keine bolusartige Insulinfreisetzung in der frühen Phase, auch in der späten Phase fand sich eine verminderte Insulinausschüttung. Dieser Befund korreliert mit früheren Ergebnissen aus demselben Arbeitskreis, als bei Patienten mit chronischer Pankreatitis eine verminderte

bis fehlende Insulinfreisetzung in der frühen und späten Phase auf einen B-zytotropen Reiz nachgewiesen wurde (DÖRFLER und ZÖLLNER, 1975 ; EISENMANN, 1984). Auch andere Untersucher sind mit unterschiedlichen Versuchsanordnungen zu ähnlichen Ergebnissen gelangt (JOFFE et al., 1968; ANDERSON et al., 1970).

Aufgrund dieser Befunde besteht kaum Zweifel daran, daß ein im Verlauf einer chronischen Pankreatitis auftretender Diabetes mellitus auf eine Schädigung der Inselzellfunktion zurückzuführen ist.

B. Chronischer Alkoholabusus

Bei dem 30-jährigen, normalgewichtigen (79 kg bei 182 cm) Patienten O.W. bestand ein langjähriger Abusus von bis zu 160 g Alkohol/d. Innerhalb der letzten 3 Monate vor der von uns durchgeführten Untersuchung war es zu häufigen Diarrhoen und rezidivierenden linksseitigen Oberbauchschmerzen mit gürtelförmiger Ausstrahlung in den Rücken gekommen. Bei stationärer Aufnahme zeigte sich eine Erhöhung der α -Amylase und Lipase im Serum bei gleichzeitig erhöhter Ausscheidung von α -Amylase im Urin, daneben fiel eine leichte Erhöhung der Serumtransaminasen sowie eine deutlich erhöhte GGT auf. Eine Pankreaszielaufnahme ergab keinen Hinweis auf Verkalkungen in der Pankreasregion, sonographisch stellte sich das Pankreas ebenfalls unauffällig dar, dagegen zeigte die grenzwertig große Leber das typische Bild einer Fettleber. Eine Leberbiopsie scheiterte ebenso wie die Durchführung von Funktionstesten der exogenen Pankreasfunktion an der mangelnden Kooperation des Patienten. Angesichts des noch kurzen Krankheitsverlaufes sowie der inkompletten Diagnostik ist im vorliegende Fall letztlich nicht zu unterscheiden, inwieweit rezidivierende Schübe einer akuten Pankreatitis oder eine chronisch-rezidivierende Pankreatitis im Anfangsstadium vorliegt, wobei insbesondere die Ätiologie eher für letztere Verlaufsform spricht.

Bei der intravenösen Glukosebelastung ergab sich eine normale Glukosetoleranz. Die arteriellen Insulinkonzentrationen zeigten dabei - ausgehend von normalen Basalwerten - einen prompten Anstieg auf deutlich über der Norm liegende Werte, der anschließende Abfall war

im Vergleich zu Normalpersonen leicht verzögert. Die in der frühen Phase in die Vena cava inferior freigesetzte Insulinmenge berechnete sich hieraus auf 2,6 I.E., womit sie deutlich oberhalb des Normbereiches lag. In der späten Phase waren die Insulinkonzentrationen ebenfalls stärker als bei Normalpersonen über die basalen Spiegel angehoben.

Im Gegensatz hierzu hatten SERENY und ENDRENYI (1978) bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus unabhängig von der Güte der Glukosetoleranz erniedrigte periphere Insulinspiegel in den ersten 30 min nach intravenöser Glukosebelastung (0,5 g/kg KG) gemessen. Die bei unserem Patienten vorliegende Konstellation einer normalen Glukosetoleranz bei gleichzeitig erhöhten Insulinkonzentrationen im arteriellen Blut spricht für das Vorliegen einer Insulinresistenz. Wie bereits weiter oben ausführlich diskutiert (s.S.17), findet sich eine derartige Insulinresistenz u.a. bei chronischen Lebererkrankungen, insbesondere Leberzirrhosen unterschiedlicher Genese, jedoch auch bei chronischer Hepatitis, idiopathischer Hämochromatose sowie Fettleber (MEGYESI, SAMOLS und MARKS, 1967; CONN et al., 1969; CREUTZFELD, SICKINGER und FRERICHs, 1970; STOCKS und POWELL, 1973; OEHLER, BLEYL und MATTHES, 1978; JOHNSTON et al., 1977; OLEFSKY, 1982; BLEI et al., 1982). Letztere entwickelt sich bekanntlich häufig im Rahmen eines chronischen Alkoholabusus und konnte auch bei unserem Patienten sonographisch nachgewiesen werden, so daß es naheliegend erscheint, die in diesem Fall vorliegende Insulinresistenz hierauf zu beziehen. Die Pathogenese der Insulinresistenz bei chronischen Lebererkrankungen ist, wie bereits ausführlich diskutiert (s.S.17), letztlich noch nicht geklärt, doch erscheint es aufgrund neuerer Untersuchungen wahrscheinlich, daß einem Defekt im Bereich der Zielorgane des Insulins auf der Ebene der Insulinrezeptoren eine zentrale Bedeutung zukommt, wobei neben einer zahlenmäßigen Reduktion der Rezeptoren ein zusätzlicher sog. Postrezeptorendefekt diskutiert wird (JOHNSTON et al., 1977; IWASAKI et al., 1978; SMITH-LAING, SHERLOCK und FABER, 1979; OLEFSKY, 1982; BLEI et al., 1982). Der sich im Gefolge dieser Vorgänge ausbildende periphere Hyperinsulinismus wird dabei in erster Linie als Folge verminderter Insulinelimination aufgefaßt, dagegen stellt entgegen früherer Auffassung eine gegenüber der

Norm gesteigerte Insulinsekretion aus dem Pankreas keine unbedingte Voraussetzung dar, erhöhte periphere Insulinspiegel können unter diesen Umständen auch aus einer normalen oder sogar erniedrigten Insulinfreisetzung aus dem Pankreas resultieren. Eine eindeutige Aussage darüber, inwieweit der langjährige chronische Alkoholabusus bei unserem Patienten zu einer veränderten Insulinsekretion des Inselzellorgans geführt hat, ist mittels der alleinigen Bestimmung der arteriellen Insulinspiegel somit nicht möglich. Bei Zuständen mit verändertem Insulinmetabolismus, wie z.B. im Rahmen von chronischen Lebererkrankungen, wird deshalb die gleichzeitige Bestimmung des sog. C-Peptides empfohlen (JOHNSTON et al., 1977; IWASAKI et al., 1978; SMITH-LAING, SHERLOCK und FABER, 1979). Nach Spaltung von Proinsulin in Insulin und das C-Peptid werden letztere beiden in äquimolaren Mengen aus den B-Zellen des Pankreas ins Pfortaderblut abgegeben. Im Gegensatz zum Insulin wird das C-Peptid jedoch nicht durch die Leber abgebaut, so daß die Messung des C-Peptides eine indirekte Methode zur Beurteilung des Insulinsekretionsverhaltens des endokrinen Pankreas darstellt.

Zeit		Insulin	Glucose	Zeit		Insulin	Glucose
[min]	[sec]	[mU/ml]	[mg/100 ml]	[min]	[sec]	[mU/ml]	[mg/100 ml]
51		10	-	4	24-32	17	-
52		24	-	4	32-40	14	-
53	00-03	24	-	4	40-43	15	-
54	03-10	20	-	4	43-56	20	-
55	15-24	22	-	4	56-59	-	-
56	24-32	24	-	5	04-12	15	-
57	32-40	24	-	5	12-20	16	-
58	40-43	20	-	5	20-23	20	-
59	43-50	23	-	5	23-31	19	-
60	50-54	20	-	5	31-44	22	-
61	54-57	-	-	5	44-52	-	-
62	57-00	15	-	5	52-59	-	-
63	00-03	20	-	6	00-03	-	-
64	03-10	20	-	6	03-15	-	-
65	10-20	25	-	6	15-24	-	-
66	20-30	20	-	6	24-32	-	-
67	30-33	27	-	6	32-40	12	-
68	33-44	27	-	6	40-43	24	-
69	44-52	14	-	6	43-56	24	-
70	52-00	25	-	6	56-59	15	-
71	00-03	12	-	6	59-04	24	-
72	03-10	-	-	6	04-12	20	-
73	10-24	-	-	6	12-20	25	-
74	24-32	25	-	6	20-23	14	-
75	32-40	20	-	6	23-31	10	-
76	40-43	23	-	6	31-44	25	-
77	43-50	20	-	6	44-52	14	-
78	50-54	15	-	6	52-59	10	-
79	54-57	23	-	7	00-10	31	-
80	57-00	-	-	7	10-17	31	-
81	00-03	-	-	7	17-20	24	-
82	03-10	20	-	7	20-23	22	-
83	10-24	12	-	7	23-31	25	-
84	24-32	12	-	7	31-44	25	-
85	32-40	12	-	7	44-52	15	-
86	40-43	12	-	7	52-59	20	-
87	43-50	-	-	7	59-04	20	-
88	50-54	25	-	7	04-12	-	-
89	54-57	12	-	7	12-20	-	-
90	57-00	12	-	7	20-23	-	-
91	00-03	-	-	7	23-31	-	-
92	03-10	25	-	7	31-44	-	-
93	10-24	12	-	7	44-52	-	-
94	24-32	-	-	7	52-59	-	-

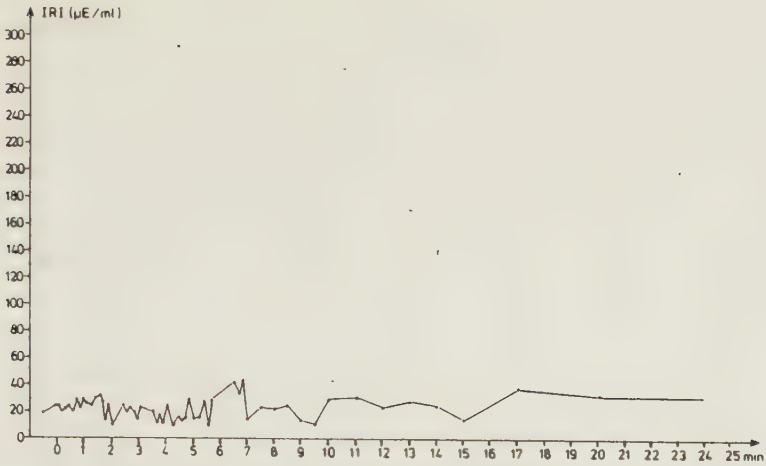


Abb. 8 . Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5 g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 8 (S.S.)

Tabelle 17. Glukose- und Insulinspiegel im arteriellen Serum bei Untersuchung Nr. 9 (C.H.)

Zeit		Insulin [μ E/ml]	Glukose [mg/100ml]	Zeit		Insulin [μ E/ml]	Glukose [mg/100ml]
[min]	[sec]			[min]	[sec]		
	L1	33	30	4	24-32	200	440
	L2	34	30	4	32-40	204	440
0	00-08	30	70	4	40-48	-	-
0	08-16	24	70	4	48-56	-	-
0	16-24	23	140	4	56-64	-	-
0	24-32	34	220	5	04-12	203	450
0	32-40	33	300	5	12-20	206	450
0	40-48	33	230	5	20-28	230	420
0	48-56	22	330	5	28-36	196	410
0	56-64	24	370	5	36-44	191	370
1	04-12	35	370	5	44-52	184	390
1	12-20	74	370	5	52-60	173	390
1	20-28	139	430	6	00-08	173	430
1	28-36	126	350	6	08-16	150	400
1	36-44	196	390	6	16-24	143	390
1	44-52	-	-	6	24-32	137	390
1	52-60	-	-	6	32-40	160	390
2	00-08	243	420	6	40-48	140	380
2	08-16	274	460	6	48-56	169	390
2	16-24	225	440	6	56-64	140	370
2	24-32	225	430	7	30-40	162	390
2	32-40	274	470	8	00-10	142	340
2	40-48	273	540	8	30-40	144	340
2	48-56	275	530	9	00-10	125	340
2	56-64	236	560	9	30-40	154	330
3	04-12	223	610	10	00-10	142	350
3	12-20	277	650	11	00-10	153	330
3	20-28	262	570	12	00-10	140	300
3	28-36	203	530	13	00-10	135	290
3	36-44	231	490	14	00-10	142	260
3	44-52	255	430	15	00-10	150	270
3	52-60	240	530	17	00-10	124	270
4	00-08	270	460	20	00-10	104	220
4	08-16	260	450	25	00-10	95	210
4	16-24	256	460	30	00-10	134	170

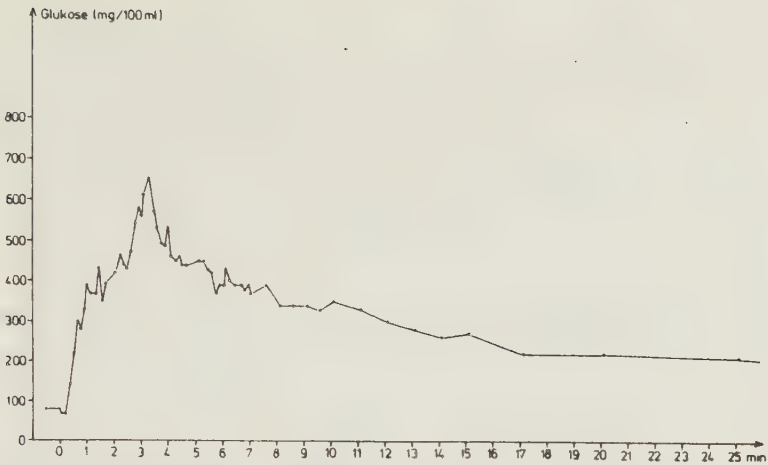


Abb. 9. Arterielle Glukosespiegel nach i.v. Infusion von 0,5 g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 9 (O.W.)

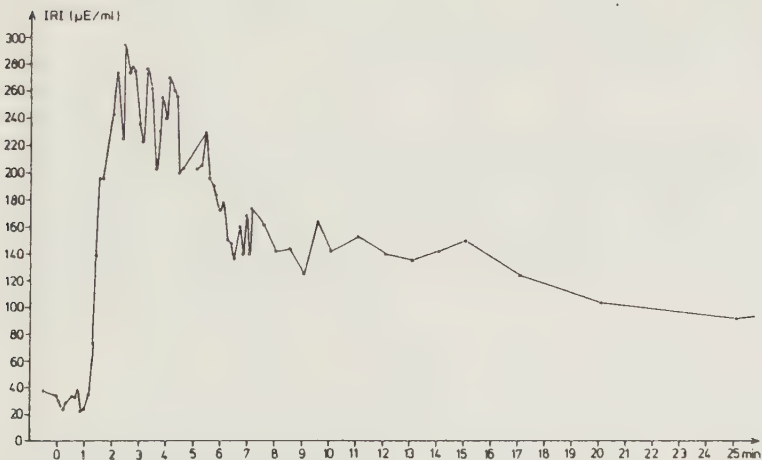


Abb. 9a. Arterielle Insulinspiegel nach i.v. Infusion von 0,5 g Glukose/kg K.G. über 3 Minuten bei Untersuchung Nr. 9 (O.W.)

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten die arteriellen Insulinkonzentrationen nach 3-minütiger intravenöser Glukoseinfusion (0,5 g/kg KG als 50%ige Glukoselösung) bei 7 normalgewichtigen Patienten mit gesicherter idiopathischer Hämochromatose ohne manifesten Diabetes mellitus in der Anamnese sowie - im Rahmen einer Kasuistik - bei einem Patienten mit manifestem Diabetes mellitus im Rahmen einer chronischen kalzifizierenden Pankreatitis und bei einem Patienten mit chronischem Alkoholabusus.

Hierzu wurde nach mindestens 15-stündiger Nahrungskarenz aus der Arteria brachialis kontinuierlich Blut entnommen. Bei maximaler Entnahmedauer von 30 Minuten betrugen die Entnahmeintervalle anfangs 8 Sekunden mit zunehmender Verlängerung ab der 7. Minute. Die Insulinbestimmung erfolgte radioimmunologisch nach der von HALES und RANDLE entwickelten und von CATT und TREGAR modifizierten Methode. Aus dem exponentiellen Abfall der arteriellen Seruminsulinkonzentrationen nach Erreichen des initialen Gipfels wurde, soweit möglich, die in den ersten 5 Minuten in die Vena cava inferior freigesetzte Insulinmenge quantitativ nach der von DÖRFLER entwickelten Methode berechnet.

Zusammenfassend gelangten wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Von den 7 untersuchten Patienten mit gesicherter idiopathischer Hämochromatose zeigten nur 3 Patienten eine normale Glukosetoleranz. Die arteriellen Insulinkonzentrationen zeigten nach intravenöser Glukosebelastung keinen einheitlichen Verlauf, dementsprechend wiesen die hieraus berechneten Werte für die in der frühen Phase in die Vena cava inferior freigesetzte Insulinmenge eine weite Streuung auf. Dabei zeigten sich bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz mit einer Ausnahme gegenüber der Norm mehr oder weniger deutlich erniedrigte Werte, während bei Patienten mit normaler Glukosetoleranz die Werte über der Norm lagen. Bei vergleichbaren Leberveränderungen (Zirrhose bzw. Siderose mit Fibrose) zeigten die Patienten mit normaler Glukosetoleranz höhere Werte als die Patienten mit gestörter Glukosetoleranz.

Aufgrund dieser Befunde kommen wir zu dem Schluß, daß die Genese des Diabetes mellitus im Rahmen einer idiopathischen Hämochromatose multifaktoriell ist, wobei einer Insulinresistenz im Rahmen der Leberschädigung durch Siderose, Fibrose und Zirrhose eine zentrale Bedeutung zukommt. Darüberhinaus sind aber zusätzliche Faktoren zu postulieren, die bei vorliegender Insulinresistenz zu einer Einschränkung der Insulinsekretion durch die B-Zellen des Pankreas führen. Inwieweit hierbei einer Pankreasschädigung durch Siderose oder Fibrose, einem genetisch bedingten Defekt, altersbedingten Pankreasveränderungen oder einer Erschöpfung des Inselzellapparates bei chronischer Überbeanspruchung die größere Bedeutung zukommt, ist aufgrund unserer Untersuchungen nicht zu entscheiden.

2. Bei einem Patienten mit manifestem Diabetes mellitus auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis stiegen die arteriellen Insulinkonzentrationen nach intravenöser Glukosebelastung in der frühen Phase nicht über den Ausgangswert an. Dieser Befund steht im Einklang mit früheren Untersuchungen aus dem gleichen Arbeitskreis, in denen gezeigt werden konnte, daß der Diabetes mellitus bei chronischer Pankreatitis auf eine Schädigung der Inselzellfunktion mit Einschränkung der Insulinsekretion zurückzuführen ist.

Im Gegensatz hierzu zeigte ein Patient mit langjährigem chronischem Alkoholabusus bei normaler Glukosetoleranz deutlich erhöhte arterielle Insulinkonzentrationen im Sinne einer Insulinresistenz, vermutlich auf dem Boden einer Fettleber. Hierbei handelt es sich um eine bei chronischen Lebererkrankungen bekannte Befundkonstellation.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

Althausen, T.W., R.K. Doig, S. Weiden et al.

Hemochromatosis: investigation of 23 cases, with special references to etiology, nutrition, iron metabolism and studies of hepatic and pancreatic function.

Arch. Int. Med. 88, 553 (1951)

Anderson, M.F., S.H. Davison, A.P. Dick et al.

Plasma insulin in pancreatic disease.

Gut 11, 524 (1970)

Bagdade, J.D.

Basal insulin and obesity.

Lancet 1968/II, 630

Bagdade, J.D., L.E. Bierman, D. Porte

The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to oral glucose in diabetic and nondiabetic subjects.

J. Clin. Invest. 46, 1549 (1967)

Balcerzak, S.P., D.H. Mintz, M.P. Westerman

Diabetes mellitus and idiopathic hemochromatosis.

Amer. J. Med. Sci. 255, 53 (1968)

Bar, R.S., P. Gordon, J. Roth et al.

Fluctuations in the affinity and concentration of insulin receptors on circulating monocytes of obese patients: effects of starvation, refeeding and dieting.

J. Clin. Invest. 58, 1123 (1976)

Batey, R.G., J.E. Pettit, A.W. Nicholas et al.

Hepatic iron clearance from serum in treated hemochromatosis.

Gastroenterology 75, 856 (1978)

Bell, E.F.

The relation of portal cirrhosis to hemochromatosis and to diabetes mellitus.

Diabetes 4, 435 (1955)

Berger, W., H. Göschke, J. Moppert, H. Künzli

Insulin concentrations in portal venous and peripheral venous blood in man following administration of glucose, galactose, xylitol and tolbutamid.

Horm. Metab. Res. 5, 4 (1973)

Bierens de Haan, B., J.R. Scherrer, W. Stauffacher, D. Pometta

Iron excess, early glucose tolerance and impaired insulin secretion in idiopathic hemochromatosis.

Europ. J. Clin. Invest. 3, 179 (1973)

Björntorp, P., P. Berchtold, G. Tibblin

Insulin secretion in relation to adipose tissue in men.

Diabetes 20, 65 (1971)

Blackard, W.G., N.C. Nelson

Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations before and after glucose infusion.

Diabetes 19, 302 (1970)

Blei, A.T., D.C. Robbins, E. Drobny et al.

Insulin resistance and insulin receptors in hepatic cirrhosis

Gastroenterology 83, 1191 (1982)

Block, M., G. Moore, P. Wasi, G. Haiby

Histogenesis of the hepatic lesion in primary hemochromatosis with consideration of the pseudo iron deficient state produced by phlebotomy.

Am. J. Path. 47, 89 (1965)

Bonora, E., I. Zavaroni, C. Coscelli, U. Butturini

Decreased hepatic insulin extraction in subjects with mild glucose intolerance.

Metabolism 32, 438 (1983)

Bothwell, T.H., I. Cohen, O.L. Abrahams

A familial study in idiopathic hemochromatosis.

Am. J. Med. 27, 730 (1959)

- Bothwell, T.H., C.A. Finch
Iron metabolism, p.393, Boston (1962)
- Buchanan, K.D., A.M. McCarroll
Abnormalities of glucagon metabolism in untreated diabetes mellitus.
Lancet 1972, 1394
- Cahill, G.F., H.O. McDevitt
Insulin-dependent diabetes mellitus: the initial lesion.
N. Engl. J. Med. 304, 1454 (1981)
- Cartwright, G.E., C.Q. Edwards, K. Kravitz, M. Skolnik, D.B. Amos, A. Johnson, L. Buskjaer
Hereditary hemochromatosis. Phenotypic expression of the disease.
N. Engl. J. Med. 301, 175 (1979)
- Catt, K.J., G.W. Tregear
Solid-phase radioimmunoassay in antibody-coated tubes.
Science 158, 1570 (1967)
- Cerasi, E., R. Luft
Plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus.
Acta endocr. (Kbh.) 55, 278 (1967)
- Cerasi, E., R. Luft
Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion.
Acta endocr. (Kbh.) 55, 305 (1967)
- Cerasi, E., R. Luft
Plasma insulin response to sustained hyperglycemia induced by glucose infusion in human subjects.
Lancet 1963/II, 1359
- Chevrant-Breton, J., M. Simon, M. Bourel, B. Ferrand
Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis.
Arch. Dermatol. 113, 161 (1977)
- Chiles, R., M. Tzagournis
Excessive serum insulin response to oral glucose in obesity and mild diabetes
Diabetes 19, 458 (1970)

- Clouverakis, C., R.J. Jarrett, H. Keen
Glucose tolerance, age and circulating insulin.
Lancet 1967/I, 806
- Conard, V., J.R. Franckson, P.A. Bastenie et al.
Étude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineux chez
l'homme normale et détermination d'un "coefficient d'assimilation
glucidique".
Arch. int. Pharmacodyn. 93, 277 (1953)
- Conn, H.O., W. Schreiber, S.G. Elkington, T.R. Johnson
Cirrhosis and diabetes. Increased incidence of diabetes in
patients with Laennec's cirrhosis.
- Conn, H.O., W.H. Daughaday
Cirrhosis and diabetes. V. Serum growth hormone levels in Laennec's
cirrhosis.
J. Lab. Clin. Med. 76, 678 (1970)
- Creutzfeld, W., K. Sickinger, H. Frerichs
Liver diseases and diabetes mellitus.
Prog. Liver Dis. 3, 371 (1970)
- Crockford, P.M., R. Harbeck, R.H. Williams
Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum
immunoreactive insulin.
Lancet 1966/I, 465
- Crosby, W.H.
Hemochromatosis: The unsolved problems
Sem. Hematol. 14, 135 (1977)
- Crosby, W.H.
The control of iron balance by the intestinal mucosa.
Blood 22, 441 (1963)
- Curry, D.L., L.L. Bennett, G.M. Grodsky
Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas.
Endocrinology 33, 572 (1968)
- Davies, A.E., J. Badenock
Iron absorption in pancreatic disease.
Lancet 1962/II, 6

Davis, P.S., C.G. Luke, D.J. Deller

Reduction of gastric iron-binding protein in hemochromatosis - a previously unrecognized defect.

Lancet 1966/II, 1431

Deckert, T., L. Hagerup

Serum insulin in normal and obese persons.

Acta Med. Scand. 182, 225 (1967)

DeFronzo, R.A., E. Ferrannini, E. Koivisto

New concepts in the pathogenesis and treatment of non insulin-dependent diabetes mellitus.

Am. J. Med. 74, 52 (1983)

Dörfler, H., G. Wolfram, N. Zöllner

Primärer Verteilungsraum und Plasmahalbwertszeit von intravenös verabreichtem Insulin.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 80, 1297 (1974)

Dörfler, H., G. Wolfram, N. Zöllner

The early phase of insulin release in man - a new method for quantitative analysis.

Res. exp. Med. 171, 229 (1977)

Dörfler, H., N. Zöllner

Quantitative Bestimmung der Insulinfreisetzung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81, 1273 (1975)

Donowitz, M., R. Hendler, H.M. Spiro et al.

Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis.

Ann. Int. Med. 83, 778 (1975)

Dymock, J.W., J.Cassar, D.A. Pyke et al.

Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of hemochromatosis.

Am. J. Med. 52, 203 (1972)

Dymock, J.W., E.B. Hamilton, J.W. Laws, R. Williams

Arthropathy of hemochromatosis.

Ann. Rheum. Dis. 29, 469 (1970)

Dymock, J.W., R. Williams.

Hemochromatosis and diabetes.

Postgr. Med. J. 47, 79 (1971)

Edwards, C.Q., M. Carroll, P. Bray, G.E. Cartwright

Hereditary hemochromatosis: diagnosis in siblings and children.

N. Engl. J. Med. 297, 7 (1977)

Eisenmann, C.

Glukosetoleranz und Insulinfreisetzung bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

Diss. Med. Fak. LMU München (1984)

Farrant, P.C., R.W. Neville, G.A. Stewart

Insulin release in response to oral glucose in obesity: the effect of reduction of body weight.

Diabetologia 5, 198 (1969)

Fehr, J.

Idiopathische Hämochromatose: derzeitige Problematik in Diagnose und Therapie.

Schweiz. med. Wschr. 109, 633 (1979)

Fillet, G., G. Marsaglia

Idiopathic hemochromatosis: abnormality in RBC transport of iron by the reticuloendothelial system.

Blood 46, 1007 (1975)

Finch, S.C., C.A. Finch

Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease.

Medicine (Baltimore) 34, 381 (1955)

Grace, N.D., L.W. Powell

Iron storage disorders of the liver.

Gastroenterology 64, 1257 (1974)

Greco, A.V., A.G. Rebuzzi, L. Altomonte et al.

Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulinresistance in liver cirrhosis.

Horm. Metab. Res. 11, 547 (1979)

Grodsky, G.M., A.A. Batts, L.L. Bennet et al.

Effects of carbohydrates on secretion of insulin from isolated rat pancreas.

Am. J. Physiol. 205, 638 (1963)

Grodsky, G.M., L.L. Bennett

Multiphasic aspects of insulin release after glucose and glucagon.
in: Diabetes, proceeding of the 6th congress of the intern. diabetes federation.

Excerpta medica 462 (1967)

Hales, N.C., P.J. Randle

Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.

Biochem. J. 88, 137 (1963)

Halliday, J.W., J.L. Cowlishaw, A.M. Russo, L.W. Powell

Serum ferritin in diagnosis of hemochromatosis.

Lancet 1977, 621

Hamilton, E., R. Williams, K.A. Barlow, P.M. Smith

The arthropathy of idiopathic hemochromatosis.

Quart. J. Med. (N.S.) 37, 171 (1968)

Hartroft, W.S.

Islet pathology in diabetes.

Diabetes 5, 98 (1975)

Hegglin, R., W. Rutishauser, G. Kaufmann et al.

Kreislaufdiagnostik mit der Farbverdünnungsmethode.

Stuttgart: Thieme 1968

Iwasaki, Y., A. Ohkubo, H. Kajinuma et al.

Degradation and secretion of insulin in hepatic cirrhosis.

J. Clin. Endocr. Metab. 47, 774 (1978)

Jacot, J.P., K.A. Zuppinger, E.E. Joss, A. Donath

Evidence for two types of juvenil obesity on the basis of body composition and insulin release following small doses of glucose.

Klin. Wschr. 51, 1109 (1973)

- Johnston, D.G., K.G. Alberti, O.K. Faber, C. Binder, R. Wright
Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: diminished degradation
or hypersecretion?
Lancet 1, 10 (1977)
- Joffe, B.I., S. Bank, J.P. Jackson, P. Keller, J.G. O'Reilly,
A.J. Vinik
Insulin reserve in patients with chronic pancreatitis.
Lancet 1953, 390
- Kahn, C.R., D.M. Neville, J. Roth
Insulin receptor interaction in the obese hyperglycemic mouse-
a model of insulin resistance.
J. Biol. Chem. 248, 244 (1973)
- Kahn, C.R.
Role of insulin receptors in insulin-resistant states.
Metabolism 29, 455 (1980)
- Kaplan, N., L.L. Madison
Effects of endogenous insulin secretion on the magnitude of
hepatic binding of labelled insulin during a single trans-
hepatic circulation in human subject.
Clin. Res. 7, 248 (1959)
- Karam, J.H., G.M. Grodsky, P.H. Forsham
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as
measured by immunochemical assay.
Diabetes 12, 197 (1963)
- Keller, U., G.E. Sonnenberg, D. Burckhardt, A. Perruchoud
Evidence for an augmented glucagon dependence of hepatic glucose
production in cirrhosis of the liver.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 54, 961 (1982)
- Kidson, W., L. Lazarus
The glycemic stimulus to early phase insulin release: quanti-
tation of beta cell function.
Horm. Metab. Res. 5, 387 (1973)

Kolterman, O.G., R.S. Gray, J. Griffin et al.

Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin-resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus.

J. Clin. Invest. 68, 957 (1981)

Kraas, E., R. Bittner, M. Meves, H.G. Berger

Insulinkonzentration im Pfortaderblut des Menschen nach Glukoseinfusion.

Klin. Wschr. 52, 404 (1974)

Láng, A.

Arterielle Insulinspiegel nach intravenöser Zufuhr kleiner Glukosemengen und nach Sulfonylharnstoffen.

Inaug. Diss. Med. Fak. LMU München 1977

Lerner, R.L., D. Porte

Relationship between intravenous glucose loads, insulin response and glucose disappearance rate.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 409 (1971)

Lloyd, H.M., L.W. Powell, M.J. Thomas

Idiopathic hemochromatosis in menstruating women.

Lancet 1964/II, 555

Lohmann, D., H.J. Verlohren

Reduced insulin response in diabetes - a quantitative or qualitative problem?

Horm. Metab. Res. 9, 444 (1977)

Luft, R., E. Cerasi

Human growth hormone as a regulator of blood glucose concentration and as a diabetogenic substance.

Diabetologia 4, 1 (1963)

McCarthy, D.J., J.M. Hogan, R.A. Gather, M. Grossmann

Studies on pathological calcifications in human cartilage.

J. Bone J. Surg. 48, 30 (1966)

MacDonald, R.A.

Idiopathic hemochromatosis: acquired or inherited?

in: Ingelfinger A.J., A.S. Reiman, M. Finland (eds): Controversy in International Medicine. Philadelphia 1966, 271.

MacDonald, R.A., G.K. Mallory

Hemochromatosis and hemosiderosis. Study of 211 autopsied cases.
Arch. int. Med. 105, 686 (1960)

MacSween, R.N., A.R. Scott

Hepatic cirrhosis. A clinico-pathological review of 520 cases.
J. Clin. Pathol. 26, 936 (1973)

Malherbe, C., F. Heller, M. deGasparo et al.

Insulin response during prolonged glucose infusion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 30, 535 (1970)

Marble, A., C.C. Bailey

Hemochromatosis.
Am. J. Med. 11, 590 (1951)

Marco, J., J. Diego, M.L. Villaneuva, M. Fierros, J. Valverde,
J.M. Segovia

Elevated plasma glucagon levels in cirrhosis of the liver.
N. Engl. J. Med. 289, 1107 (1973)

Megyesi, C., E. Samols, V. Marks

Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease.
Lancet 1967, 1051

Mungeo, M., A. Tiengo, D. Fedele et al.

Altered control of growth hormone secretion in patients with
cirrhosis of the liver.
Arch. Int. Med. 139, 1157 (1979)

Muller, W.A., M. Berger, H.J. Küppers et al.

Plasmaglucacon in diabetes of hemochromatosis too low or
too high?
Gut 20, 200 (1979)

Müting, D., R. Fischer, M. du Prel

Störungen des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels bei der
Hämochromatose (primäre Siderophilie).
Med. Welt 24, 738 (1973)

Niederrau, C., G. Strohmeyer

Diagnose von Eisenüberladung und Hämochromatose.
Leber Magen Darm 2, 56 (1981)

Niederau, C., M. Berger, W. Stremmler et al.

Hyperinsulinemia in non cirrhotic hemochromatosis: impaired hepatic insulin degradation?

Diabetologia 26, 441 (1984)

Oehler, G., H. Bleyl, K. Matthes

Glukosetoleranz und Insulinsekretion bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten.

Med. Welt 29, 1314 (1978)

Olefsky, J.M.

Insulin resistance in humans.

Gastroenterology 83, 1313 (1982)

Olefsky, J.M., O.G. Kolterman, J.A. Scarlett

Insulin action and resistance in obesity and noninsulin-dependent type II diabetes mellitus.

Am. J. Physiol. 43, 115 (1982)

Ooms, H.A., H. Brunnengräber, J.R. Franckson

Role of the liver and the mesenteric tissue in the balance of insulin.

Diabetologia 5, 50 (1969)

Passa, P., A.S. Lycks, J.L. Carpentier et al.

Glucagon secretion in diabetic patients with idiopathic hemochromatosis.

Diabetologia 13, 509 (1977)

Passa, P., M. Zygelman, J.J. Altman, J. Fiet

Hémochromatose idiopathique familiale avec diabète. Étude de la secretion du glucagon et de l'hormone de croissance.

Nouv. Press med. 7, 343 (1978)

Pelkonen, R., E.A. Nikkilä, M.R. Taskinen, T. Miettinen

Plasma insulin response to small doses of intravenous glucose: influence of obesity and fasting.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21, 25 (1968)

Perley, M., D.M. Kipnis

Plasma insulin response to glucose and tolbutamid of normal weight and obese diabetic and non-diabetic subjects.
Diabetes 15, 867 (1966)

Peters, T.J., C.A. Seymour

Acid hydrolase activities and lysosomal integrity in liver biopsies from patients with iron overload.
Clin. Sci. Mol. Med. 50, 75 (1976)

Piniewska, D.M., H.G. Bramble, V.A. Hammond et al.

Insulin receptor status in liver cirrhosis.
Diabetologia 19, 307 A (1980)

Plötz, W.

Bestimmung der in der frühen Phase nach Glukosegabe freigesetzten Insulinmenge bei Patienten mit Diabetes mellitus
Diss. Med. Fak. LMU München (1984)

Porte, D., J.D. Bagdade, E.L. Bierman

The critical role of obesity in the interpretation of serum insulin levels.
in: Advances in metabolic disorders. Suppl.1, Early diabetes, p.191. New York, Academic Press 1970.

Powell, L.W., L.M. Bassett, J.W. Halliday

Hemochromatosis: 1980 update.
Gastroenterology 78, 374 (1980)

Powell, L.W., C.B. Campbell, E. Wilson

Intestinal mucosal uptake of iron and iron retention in idiopathic hemochromatosis as evidence for a mucosal abnormality.
Gut 11, 727 (1970)

Powell, J.W., J.F. Kerr

The pathology of the liver in hemochromatosis.
in: H. Joachim (Hrsg.), Pathobiology Annual, New York 1975.

Powell, L.W., J.F. Kerr

Reversal of "cirrhosis in idiopathic hemochromatosis" following long-term intensive venesection therapy.
Aust. Ann. Med 1, 54 (1970)

- Simon, M., S. Vongsavanthong, J.P. Hespel et al.
Diabète et hémochromatose: le diabète dans l'hémochromatose
idiopathique.
Sem. Hôp. Paris 49, 2125 (1973)
- Simpson, R.G., A. Benedetti, G.M. Grodsky et al.
Early phase of insulin release.
Diabetes 17, 684 (1968)
- Smith-Laing, G., S. Sherlock, O.K. Faber
Effects of spontaneous portal-systemic shunting on insulin
metabolism.
Gastroenterology 76, 685 (1979)
- Soll, A.H., C.R. Kahn, D.M. Neville et al.
Insulin receptor deficiency in genetic and acquired obesity.
J. Clin. Invest. 56, 769 (1975)
- Stephan, F., Ph. Reville, R. Thierry, J.L. Schlienger
Correlations between plasma insulin and body weight in obesity,
anorexia nervosa and diabetes mellitus.
Diabetologia 8, 196 (1972)
- Stocks, A.E., L.W. Powell
Carbohydrate intolerance in idiopathic hemochromatosis and
cirrhosis of the liver.
Quart. J. Med. (N.S.) 168, 733 (1973)
- Stocks, A.E., L.W. Powell
Pituitary function in hemochromatosis and cirrhosis of the
liver.
Lancet 1972/II, 298
- Stormont, J.M., J.E. Mackie, C.S. Davidson
Increased concentration of free fatty acids in liver disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 542 (1961)
- Strohmeyer, G., H. Gottesbüren, C. Behr, H. Sauer
Diabetes mellitus bei idiopathischer Hämochromatose.
Dtsch. med. Wschr. 101, 1055 (1976)
- Unger, R.H., L. Orci
The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes
mellitus.
Lancet 1975, 14

Vallance-Owen, J.

Diabetes mellitus: incidence, causation and management.
Proc. Roy. Soc. Med. 55, 207 (1962)

Wagner, H., E. Zierden, F. Wessels, H. Möllmann

Zur Altersabhängigkeit von Kohlenhydrattoleranz und Insulinsekretion.

Akt. Geront. 7, 405 (1977)

Walker, C., W. Peterson, R.H. Unger

Blood ammonia levels in advanced cirrhosis during therapeutic elevation of the insulin:glucagon ratio.

N. Engl. J. Med. 290, 168 (1974)

Walsh, C.H., A.D. Wright, J.H. Williams, G. Holder

A study of pituitary function in patients with idiopathic hemochromatosis.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 866 (1976)

Walters, G.O., A. Jacobs, M. Worwood et al.

Iron absorption in normal subjects and patients with idiopathic hemochromatosis: relationship with serum ferritin concentration.

Gut 16, 188 (1975)

Wands, J.R., J.A. Rowe, S.E. Mezey et al.

Normal serum ferritin concentrations in precirrhotic hemochromatosis.

N. Engl. J. Med. 294, 302 (1976)

Webb, J., A.B. Corrigan, R.G. Robinson

Hemochromatosis and pseudogut.

Med. J. Aust. 2, 24 (1972)

Williams, R., P.J. Scheurer, S. Sherlock

The inheritance of idiopathic hemochromatosis.

Quart. J. Med. 31, 249 (1962)

Yalow, R.S. S.A. Berson

Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects.

Diabetes 9, 254 (1960)

Herrn Professor Dr. med. N. Zöllner möchte ich für die mir
gebotene Arbeitsmöglichkeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.Do. Dr. med. H. Dörfler
für seine tatkräftige und allzeit freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Am 1. Oktober 1953 wurde ich als zweiter Sohn der Eheleute Alois Barnert und Emerentia Barnert, geb. Burkhard, in Augsburg geboren. Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule in Diedorf, anschließend wechselte ich ins Peutingergymnasium in Augsburg, wo ich 1972 die Reifeprüfung ablegte. Nach Ableistung des 15-monatigen Grundwehrdienstes studierte ich ab dem Wintersemester 1973/74 Chemie und Biologie (Lehramt) an der TU München. Im Sommersemester 1977 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, wo ich im August 1978 die Ärztliche Vorprüfung und im August 1979 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung bestand. Nach meiner Heirat mit Anna Diball im Dezember 1979 legte ich im August 1981 den zweiten Abschnitt und im Dezember 1982 den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg ab. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 10.12.1982. Seit April 1983 bin ich als Assistenzarzt an der I. Medizinischen Klinik des Zentralklinikums Augsburg tätig. Im Februar 1984 wurde unser Sohn Christoph und im Februar 1985 unsere Tochter Melanie geboren.

